Aus der Hämatologischen Abteilung
(Leiter: Professor Dr. med. Heinrich Gerhartz) der I. Medizinischen
Klinik der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Dr. sc. h. c. Dr. med. vet. h. c.
Dr. med. h. c. Hans Freiherr von Kreß

STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG BEI AKUTEN UND CHRONISCHEN LEBERERKRANKUNGEN UND IHRE DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ingeburg Kopp

aus Schwedt/Oder

1965

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Hämatologischen Abteilung
(Leiter: Professor Dr. med. Heinrich Gerhartz) der I. Medizinischen
Klinik der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Dr. sc. h. c. Dr. med. vet. h. c.
Dr. med. h. c. Hans Freiherr von Kreß

STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG BEI AKUTEN UND CHRONISCHEN LEBERERKRANKUNGEN UND IHRE DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ingeburg Kopp

aus Schwedt/Oder

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke
Referent: Professor Dr. med. Heinrich Gerhartz
Korreferent: Professor Dr. med. Max Schwab

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 12. April 1965

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	P R O B L E M S T E L L U N G	1
B	M E T H O D I K	7
C	E R G E B N I S S E	13
D	Z U S A M M E N F A S S U N G	44
E	T A B E L L E N	46
F	A B B I L D U N G E N	60
G	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	66

A PROBLEMSTELLUNG

Die Suche nach einer Erfassung der Funktionen und Funktionsstörungen der Leber zwingt angesichts der Vielfalt der Leberleistungen im Stoffwechsel zu einer Vielzahl von Untersuchungsmethoden. Zu den wichtigsten Methoden gehört die Bestimmung des direkten Serumbilirubins, die sich durch die Genauigkeit der Ergebnisse und eine weitgehende Leberspezifität auszeichnet. Breite Anwendung als "Leberfunktionsproben" fanden die Serumlabilitätsreaktionen, die durch Prüfung der Kolloidstabilität des Serums unter bestimmten physikalischen und chemischen Bedingungen Rückschlüsse auf den Eiweißstoffwechsel erlauben. Zwar zeigen diese Reaktionen bei Leberparenchymerkrankungen charakteristische Veränderungen, doch gehen sie auch bei Dysproteinaemien anderer Genese, wie bei der Nephrose oder beim Plasmocytom, mit tiefgreifenden Veränderungen einher. Hinsichtlich der befallenen Organe oder Organsysteme wie auch der Krankheitsart sind diese Proben unspezifisch (82), und ähnliches gilt für die Serumelektrophorese. Auch beim Galaktosetest werden nicht nur durch Lebererkran-kungen pathologische Ausfälle hervorgerufen. Als diagnostisch wertvoll hat sich der Bromthaleintest erwiesen (57), doch ist seine Anwendung nicht bei allen Erkrankungsstadien der Leber möglich.

Die Bestimmung gewisser Serumenzyme erlaubt mit großer

Wahrscheinlichkeit Rückschlüsse auf Schädigungen des Leberepithels. Enzymverteilungsmuster lassen in gewissem Umfange eine Zuordnung der Zellschädigung zu einem bestimmten Organ zu, wobei sich relativ leberspezifisch die Sorbitdehydrogenase und die 1-Phosphofruktaldolase erwiesen. Aus technischen Gründen werden im allgemeinen die Transaminasen untersucht, unter denen besonders ein Aktivitätsanstieg der SGPT bei entsprechendem klinischen Bild als Hinweis auf ein florides degeneratives Geschehen am Leberparenchym gelten kann (73).

Bei akuter Hepatitis und bei dystrophischen Schüben chronischer Lebererkrankungen erweist sich das Spektrum dieser Methoden als ein annähernd zuverlässiges diagnostisches Kriterium, im Latenzstadium chronischer Leberkrankheiten hingegen wird ihr pathologischer Ausfall häufig vermißt.

Als außerordentlich empfindliche Funktionsteste der Leber erwiesen sich Analysen gewisser Gerinnungsfaktoren. Gerinnungsfördernde Faktoren wie gerinnungshemmende Inhibitoren stellen hochdifferenzierte Plasmaproteine dar, die sich durch eine auffallend kurze Lebensdauer und Halbwertszeit auszeichnen (1, 42, 55). Wenngleich die Untersuchungen über die Bildungsstätten und den Bildungsmechanismus der bisher anerkannten Faktoren noch nicht zu eindeutigen und gesicherten Ergebnissen geführt haben, so muß doch zumindest für den Fall der gerinnungsfördernden

Faktoren die Leber als Produktionsorgan oder doch als Speicherorgan (4) angenommen werden. Vermutlich sind hieran sowohl die Leberepithelien als auch die Zellen des retikulohistiozytären Systems (RHS) beteiligt.

Für das Fibrinogen (Faktor I) ist auf Grund klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen die Synthese in den Kupfferschen Sternzellen der Leber sehr wahrscheinlich (31), wenngleich Beobachtungen erheblicher Fibrinopenien bei Erkrankungen des Knochenmarkes (8, 29) auf die Möglichkeit einer zusätzlichen Synthese des Fibrinogens im RHS des Knochenmarkes hingedeutet haben (54, 69, 82).

Prothrombin (Faktor II) ist ein α-Globulin und wird unter dem Einfluß des fettlöslichen Vitamins K im retikulohistiocytären System der Leber gebildet. Inwieweit auch das Leberepithel (3, 4, 38) selbst oder auch das extrahepatische RHS zur Bildung des Prothrombins befähigt sind (30, 31), ist noch nicht sicher geklärt. Wie in-vitro-Versuche zeigten, erfolgt im Humanserum mit physiologischem Gehalt an den Gerinnungsfaktoren II, V und VII nach Inkubation mit einer vorwiegend Mitochondrien enthaltenden homogenisierten Leberfraktion ein starker Anstieg des Prothrombins, während der Faktor VII schließlich unter meßbare Werte absinkt (38). Vermutlich dient auch in vivo der Faktor VII zum Aufbau des Prothrombins in der Leberzelle (39). Wahrscheinlich wird bei der dauernden latenten Gerinnung in der Peripherie der Faktor VII aus

dem Prothrombinmolekül während dessen Umwandlung zu Thrombin abgespalten und dann wieder zur Leber transportiert (38, 39, 28). Diese Auffassung wird durch Tierversuche bestätigt (41). Andere Tierversuche, bei denen nach Ausschaltung der Leber unter Gaben von Vitamin K noch eine Synthese von Prothrombin nachgewiesen werden konnte (30), scheinen den Verhältnissen des Menschen nicht zu entsprechen (53).

Auch die Synthese des Proconvertins (Faktor VII) erfolgt wahrscheinlich unter dem Einfluß des Vitamins K in der Leber bzw. im Leber-epithel. Darüberhinaus ist ein dauernder Rückstrom aus dem peripheren Blut anzunehmen (38, 39, 54).

Die Bildung des Proaccelerins (Faktor V) erfolgt ebenfalls vorwiegend im RHS der Leber, jedoch sind wahrscheinlich auch andere Organe zu seiner Synthese befähigt (8, 31). Eine gewisse Funktionsleistung des Leberparenchyms ist hierzu Voraussetzung (54).

Die Faktoren IX und X und der Faktor VII sind ß-Globuline (71) und haben wahrscheinlich eine gemeinsame, in der Leber gebildete Proteinbasis. Es ist ungeklärt, ob diese Faktoren nicht Teile des Prothrombinmoleküls oder besondere Funktionsstufen eines gemeinsamen Komplexes darstellen (2, 44, 65). Ihre Verschiedenheit könnte auf verschiedenen prosthetischen Gruppen beruhen (43).

Über den Bildungsort und den Bildungsmechanismus des antihaemophilen Globulins (Faktor VIII) ist nichts sicheres bekannt. Mit dem Fibrinogen und dem Proaccelerin hat es gewisse chemische Eigenschaften gemeinsam (71), auch ist zur Bildung dieser drei Faktoren das Vitamin K nicht erforderlich (81).

Die chemisch reine Darstellung und Analyse der meisten Faktoren bietet bis jetzt unüberwindliche Schwierigkeiten und bildet das Haupthindernis für eine sichere Erkenntnis des Gerinnungsgeschehens (16, 44).

Erkrankungen des Lebergewebes oder stärkere Hypoxaemien im Gefolge chronischer Anaemien oder lokaler Durchblutungsstörungen der Leber beeinträchtigen die Bildung der verschiedenen Gerinnungsfaktoren ebenso wie die Fähigkeit zu ihrer Speicherung. Darüber hinaus ist eine Beeinflussung der Blutgerinnungsverhältnisse auch über den im einzelnen noch unbekannten Mechanismus der splenopathischen Markhemmung anzunehmen, wenn bei zunehmender Splenomegalie die Thrombozytenzahl stärker absinkt (14, 74). Ferner ist eine Beeinflussung der Gerinnungsvorgänge durch eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität im Blute zu erwarten, wie sie im Gefolge des frischen Gewebszerfalles bei der akuten Virushepatitis und bei frischen dystrophischen Schüben chronischer Lebererkrankungen auftritt (70, 71). Da Fibrinolysin nicht nur Fibrin und Fibrinogen, sondern auch die Faktoren II, V und VII anzu-

greifen vermag (70), führt eine stärkere Steigerung der fibrinolytischen Aktivität zu tiefgreifenden Gerinnungsstörungen.

Auch gerinnungshemmende Faktoren, insbesondere die Antithrombine, werden durch Erkrankungen des Leberparenchyms beeinflußt. Ihre chemische Definition und isolierte Bestimmung stößt auf große technische Schwierigkeiten. Verschiedene Bestimmungsmethoden erfassen jeweils unterschiedliche Antithrombinkomplexe, so daß sich daraus bereits allein die oft abweichenden Ergebnisse der Antithrombinbestimmung erklären. Meist ist vorwiegend Antithrombin II oder III in den Mischwerten erfaßt, nur wenige Methoden erfassen isolierte Antithrombinarten (9). Bei zahlreichen Untersuchern ergaben sich derart wechselnde Werte, daß wir im Verlauf unserer Untersuchungen auf die Bestimmung der Antithrombine verzichtet haben. Im allgemeinen werden die Antithrombine bei Leberparenchymerkrankungen vermindert (6, 9, 31), hingegen beim Verschlußikterus, insbesondere mit Verlegung des Pankreasabflusses erhöht gefunden. (9).

Empirische klinische Beobachtungen ließen seit langem eine Beeinflussung der Blutgerinnung durch Erkrankungen der Leber vermuten. So geht die akute Leberdystrophie frühzeitig mit einer ausgeprägten hämorrhagischen Diathese einher. Auch bei Leberfibrosen und Leberzirrhosen treten mehr oder minder deutliche Anzeichen einer hämorrhagischen

Diathese auf, die mit zunehmender Dekompensation intensiver werden (52). Untersuchungen zur Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Gerinnungsstörungen und Leberfunktion nahmen ihren Ausgang von Veröffentlichungen über die Ergebnisse der Thromboplastinzeitbestimmungen (60, 75), die bei hepatogenen hämorrhagischen Diathesen eine stärkere Verlängerung zeigten (61).

Ziel der eigenen Untersuchungen war es, am Patientengut unserer Klinik festzustellen, inwieweit Erkrankungen der Leber mit Störungen der Blutgerinnung verbunden und welche Faktoren im einzelnen hierbei betroffen sind. Darüber hinaus galt es festzustellen, inwieweit die Bestimmungen der verschiedenen Gerinnungsfaktoren einen Anhalt für das Ausmaß der Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Hinweise auf die Prognose der Lebererkrankung zu geben vermögen. Der Schwerpunkt unserer Untersuchungen lag grundsätzlich auf der Bestimmung der gerinnungsfördernden Faktoren, während die Inhibitoren aus methodischen Gründen keine breitere Berücksichtigung fanden.

B M E T H O D I K

In der vorliegenden Arbeit wurden 216 Patienten, meistenteils durch Verlaufsuntersuchungen, erfaßt. Entsprechend der Erkrankungsart teilten wir das Krankengut in Gruppen auf, wobei wir zwischen akuter, subchronischer und chro-

nischer Hepatitis, Fettleber, hypertrophischer Leberfibrose, atrophischer Leberzirrhose, dystrophischem Schub bei chronischer Hepatitis und bei Leberzirrhosen, Lebercoma und Stauungsleber unterschieden (Tab. I).

Um eine Verlaufsübersicht über die Virushepatitis zu gewinnen, teilten wir die Krankheitsabläufe in 6 Gruppen auf, in denen wir jeweils Patienten in der 1. bis 2., 3. bis 4., 5. bis 6. und 7. bis 10. Krankheitswoche zusammenfaßten.

Patienten mit subchronischem Krankheitsverlauf, bei denen der Krankheitsbeginn nicht länger als ein Jahr zurücklag sowie solche mit chronischem Krankheitsverlauf, die bereits länger als ein Jahr erkrankt waren, ergaben weitere Erkrankungsgruppen.

In der Gruppe der chronischen Hepatitis wurden nicht nur posthepatische, sondern grundsätzlich alle Fälle mit den histologischen Zeichen der chronischen interstitiellen Entzündung zusammengefaßt. Hierunter fanden sich zweifelsohne auch Cholangiolitiden, jedoch überwog die posthepatische Genese.

Eine Abgrenzung der Patienten mit Fettleber schien uns insofern berechtigt, als bei diesen die Epithelverfettung weitgehend das histologische Bild beherrschte, ohne daß akute entzündliche Erscheinungen oder eine stärkere Vernarbung vorlagen.

In der Gruppe der hypertrophischen Leberfibrose faßten wir Patienten mit Lebervergrößerung und dem histologischen Befund einer mit netzförmiger Fibrosierung einhergehenden chronischen Leberentzündung zusammen. Es dürfte sich in der überwiegenden Zahl um posthepatische Fälle gehandelt haben, wie sie bei etwa 10 bis 15 % der Hepatitiskranken als Restzustand auftreten (14).

Demgegenüber umfaßt die Gruppe der Leberzirrhosen Patienten mit einer Verkleinerung der Leber infolge einer grobknotigen Vernarbung im Sinne der Laennecschen Zirrhose; ätiologisch waren sie nur zum Teil als posthepatisch anzusprechen.

Die Gruppe des Lebercomas umfaßte Patienten mit akuter schwerer Leberinsuffizienz und den klinischen Anzeichen eines Coma hepaticum. Hierunter befand sich ein Patient mit einer akuten Pilzvergiftung; bei drei Patienten entwickelte sich die Leberdystrophie auf dem Boden einer chronischen Hepatitis, bei den übrigen sechs Patienten im Gefolge einer Leberzirrhose. Hiervon abgegrenzt wurde eine Gruppe von Patienten, bei denen es im Verlauf einer chronischen Hepatitis, einer Leberfibrose oder Leberzirrhose nach einem relativ beschwerdefreien Intervall zu einem akuten dystrophischen Schub mit Ikterus gekommen war, ohne daß das typische Bild eines Coma hepaticum bestand. Bei 23 Patienten war die Diagnose durch die Obduktion, bei 99 Patienten durch die Leberbiopsie histo-

logisch gesichert.

Zur Diagnosestellung und zur Erfassung der Schwere und des Stadiums der Erkrankung wurden die üblichen Untersuchungen wie Serumbilirubin, Serumlabilitätsproben, Plasmaeisenspiegel und Fermentbestimmungen herangezogen. Zur statistischen Auswertung gelangten jedoch nur die alkalische Sublimatfällung (Mancke-Sommer-Reaktion) (45) und das Weltmannsche Koagulationsband (76).

Zur Erfassung des Blutgerinnungssystems benutzten wir als Globalteste die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit nach Howell (25) und der Heparin-Rekalzifizierungszeit nach Marbet und Winterstein (51) sowie das Thrombelastogramm (TEG) aus Nativblut nach Hartert (18). Störungen der Gerinnungsvorphase erfaßten wir durch den Prothrombin-Verbrauchstest nach Marbet und Winterstein (24). Die Fibrinogenbestimmung erfolgte nach Schulz (68), die Thromboplastinzeit wurde in einer Modifikation (49) der Methode von Quick (60) ermittelt. Die Messung der Aktivität des Prothrombins nahmen wir nach einer Modifikation (24) der Zweistufenmethode von Schultze und Schwick (64) vor. Proaccelerin (Faktor V) wurde nach einer Einstufenmethode von Marbet und Winterstein (24), Proconvertin (Faktor VII) in einer Modifikation (15) der von Koller angegebenen Technik (34) bestimmt.

Grundsätzlich wurden alle Gerinnungsuntersuchungen in silikonierten Gefäßen angestellt und die Blutproben innerhalb von zwei Stunden nach der Entnahme bearbeitet.[x)]

x) Größtenteils wurden Reagenzien der Firma Dt.Hoffmann-La Roche AG benutzt

Voraussetzung für eine vergleichende Untersuchung war die Aufstellung sogenannter Normalwerte (Tab. II/III), da die Methoden der Gerinnungsuntersuchungen angesichts der besonderen Empfindlichkeit der Reaktionsausfälle und der Unterschiedlichkeit der in den verschiedenen Laboratorien angewandten Techniken nicht unerhebliche Differenzen in den Ergebnissen aufweisen.

Der Normwert des Fibrinogens betrug 416 mg%, bestimmt an 50 Normalpersonen verschiedenen Alters und Geschlechtes. Da sich unser Krankengut aus männlichen und weiblichen Patienten aller Altersstufen - mit Bevorzugung der mittleren Lebensalter - zusammensetzt, haben wir bei der Beurteilung der Mittelwerte die Abhängigkeit des Fibrinogengehaltes von Alter und Geschlecht (66, 69) vernachlässigt.

Die Bestimmung der Standardwerte für die Faktoren II, V und VII und die Thromboplastinzeit (TPZ) erfolgte nach den Angaben des Gerinnungslaboratoriums der Hoffmann-La Roche AG. Alle 4 bis 6 Wochen wurde bei 5 bis 8 normalen Personen die TPZ in sec gemessen. Extremwerte wurden ausgeschieden, aus dem Plasma der übrigen wurde ein Mischplasma hergestellt, das zur Anfertigung der Standardkurven diente. Innerhalb des Zeitraumes von mehreren Jahren setzte sich die Bestimmung der Standardwerte aus mehreren hundert Einzelbestimmungen zusammen. Es konnte deshalb der absolute Normwert auf 100 % festgesetzt werden.

Die Normwerte für das Thrombelastogramm gewannen wir von 40 Personen mit normalem Blutbild und normalen Gerinnungswerten. Dabei ergaben die Mittelwerte für die Reaktions-

zeit "r" 12,7 min (s = 1,4), für die Thrombusbildungszeit "k" 4,9 min (s = 1,1) und für die maximale Thrombuselastizität "max_{ε}" 122,5 (s = 10,2) nach 45 min. Diese Werte wiesen eine gute Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Werten auf (20, 63, 24).

Für die Heparin-Rekalzifizierungszeit lag der Normwert bei 163,6 sec (s = 21,9), errechnet aus 60 Untersuchungen an Personen mit normalem Gerinnungsstatus. Für die Rekalzifizierungszeit gelten als Normbereich 90 bis 120 sec bei einer methodischen Fehlerbreite von $\pm$ 20 bis 25 % (15). Wegen dieser großen Schwankungsbreite wurden keine statistischen Berechnungen angestellt.

Der normale Prothrombinverbrauch wird mit 95 bis 100 % angegeben (15). Die wenig differierenden Ergebnisse unserer Untersuchungen ließen die Errechnung eines Normwertes mit Standardabweichung unnötig erscheinen.

Für die Mancke-Sommer-Reaktion wird eine Grenzflockung im Bereich von 120 bis 70 mg% als sicher normal angesehen (46, 47, 48). Nach den Ergebnissen unserer Klinik liegen die Normwerte für die Mehrzahl der gesunden Personen bei einer Grenzflockung von 100 bis 90 mg%, niedrigere Werte sind selten.

Die statistische Auswertung erfolgte, indem aus den Einzelwerten jeder Gruppe der arithmetrische Mittelwert ($\bar{x}$) nach der Formel $\bar{x} = \frac{Sx}{N}$ und die Streuung des Mittelwer-

tes ($s_{\bar{x}}^2$) nach der Formel $s_{\bar{x}}^2 = \frac{1}{N} s^2$ errechnet wurde. Die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) ergab sich aus der Formel

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{Sx^2 - (Sx)^2}{N - 1}} .$$

Die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz (s_D) prüften wir bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Coma hepaticum, Fettleber und Stauungsleber sowohl gegenüber dem Normwert als auch untereinander auf ihre statistische Signifikanz nach der Formel

$$s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{N} + \frac{s^2_{x,x'}}{N'}}$$

und errechneten die Abweichung (t) nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D} .$$

War P kleiner als 0,05, so wurde der Unterschied als signifikant angesehen.

C E R G E B N I S S E

Die Ergebnisse der Gerinnungsuntersuchungen und Serum-labilitätsreaktionen bei den verschiedenen Krankheitsgruppen sind in ihren Mittelwerten mit Standardabweichung unter Angabe der jeweiligen Anzahl der Bestimmungen in Tab.II

zusammengefaßt und für die Faktoren I, II, V und VII und die Mancke-Sommer-Reaktion in Abb. 1 zusammengestellt.

Die quantitative Fibrinogenbestimmung ergab bei der akuten Hepatitis in der 1. bis 4. Woche der Erkrankung mit 411 mg% bzw. 406 mg% kaum eine Abweichung vom Normwert (416 mg%), in der 5. bis 6. Woche zeigte sich aber mit 373 mg% bereits eine deutliche Erniedrigung, die sich in der 7. bis 10. Woche mit 337 mg% noch stärker ausprägte. Bei der subchronischen Hepatitis fand sich jedoch wiederum nur ein mäßig verminderter Fibrinogenspiegel (380 mg%), der auch im weiteren Verlauf der chronischen Hepatitis mit 372 mg% sich kaum beeinträchtigt zeigte. Hingegen fiel er im akuten Schub der chronischen Hepatitis auf auffallend niedrige Werte (264 mg%).

Bei den Patienten mit Leberfibrose und Leberzirrhose ergab sich keine wesentliche Abweichung vom Normwert, im Lebercoma aber wiederum mit einem Mittelwert von 243 mg% eine deutliche Erniedrigung. Sie erreichte bei einzelnen Patienten extreme Werte. So war bei 2 Patienten kein Fibrinogen meßbar, ein dritter wies nur 60 mg% Fibrinogen auf, jedoch war der Fibrinogenabfall im Lebercoma nicht immer deutlich. Die Patientengruppe mit Fettleber zeichnete sich durch eine signifikante Erhöhung des Fibrinogens auf 481 mg% aus, während bei den Patienten mit chronischer Stauungsleber ein normaler Wert zu finden war.

Das isolierte Prothrombin ergab bei allen Patientengruppen

verminderte Werte. Diese Erniedrigung zeigte sich bei der akuten Hepatitis in der ersten bis zweiten und besonders in der dritten bis vierten Woche (61%) schon deutlich, besserte sich aber in der 5. bis 6. Woche auf 74 mg%, um bei fortbestehender klinischer Erkrankungssymptomatik im Verlauf der nächsten Monate im Stadium der subchronischen Hepatitis wieder abzufallen (61%). Im Stadium der Leberfibrose und Leberzirrhose war eine weitere progrediente Verminderung der Mittelwerte (54% bzw. 43 %) zu verzeichnen. Besonders niedrig lagen die Mittelwerte im akuten Schub der chronischen Erkrankungen (38 bzw. 31 %). Im Lebercoma war der Abfall des Prothrombins auf durchschnittlich 18 % am stärksten ausgeprägt. In Einzelfällen maßen wir nur 2 % bzw. 9 % der normalen Aktivität. Auch bei Patienten mit Fettleber (64%) und Stauungsleber (71%) fanden wir eine deutliche Verminderung gegenüber dem Normwert.

Der Faktor V zeigte bei der akuten Virus-Hepatitis eine mit der Krankheitsdauer zunehmende leichte Senkung des Mittelwertes, die im subchronischen Stadium mit 61 % bereits deutlicher wird. Obgleich sich bei der Patientengruppe mit chronischer Hepatitis außerhalb eines akuten dystrophischen Schubes wiederum ein Anstieg des Faktors V beobachten ließ, fanden wir im weiteren Krankheitsverlauf mit zunehmender Veränderung des morphologischen Leberbefundes einen kontinuierlichen Aktivitätsabfall, der im Stadium der Leberfibrose 63 % und bei der atrophischen Leberzirrhose 55 % erreichte. Er sank im dystrophischen

Schub der Leberzirrhose weiter ab (43 %), um im Lebercoma mit 26 % seinen tiefsten Wert zu erreichen. Bei akuter Leberinsuffizienz beobachteten wir 2 Patienten mit Extremwerten von 5 % bzw. 9 % der Norm. Bei der Leberverfettung und der Stauungsleber fanden sich hingegen nur mäßig erniedrigte Mittelwerte.

Im Gegensatz zum progressiven Abfall des Faktors V bei akuter Hepatitis lag bei dem von uns untersuchten Patienten der Faktor VII am niedrigsten in den ersten Wochen der Erkrankung (69%) und stieg bis zur 10. Woche langsam auf 84% an. Bei der subchronischen Hepatitis zeigte sich mit 68% wiederum eine Verminderung der Aktivität, die sich bei der Leberfibrose (66%) und Leberzirrhose (57%) stärker ausprägte. Die besonders starke Erniedrigung des Faktors VII auf 40% bei dystrophischen Schüben chronischer Lebererkrankungen wurde nur noch durch den Aktivitätsabfall im Lebercoma übertroffen, wo wir bei einem Mittelwert von 22 % als auffälligste Einzelwerte 3% bzw. 7% der Norm fanden. Die Gruppe der Patienten mit Fettleber zeigte eine mäßige Beeinträchtigung, bei den Fällen mit Stauungsleber hingegen war eine Verminderung des Faktors V deutlich.

Die Mittelwerte der Thromboplastinzeitbestimmungen (Abb.2) in den einzelnen Gruppen entsprachen im wesentlichen den Werten des Faktors VII. Die Mittelwertdifferenzen betrugen bis zu maximal 7 %, im Durchschnitt 3%.

Die Heparin-Rekalzifizierungszeit (Abb.3) zeigte sich bei allen Patientengruppen statistisch signifikant verlängert. Bei der akuten und chronischen Hepatitis war die Verlängerung mäßig, am deutlichsten noch in der 5. bis 6. Woche der akuten Hepatitis. Stärker verlängert erwies sie sich im dystrophischen Schub bei der chronischen Hepatitis und bei der Leberzirrhose. Extrem verlängert zeigte sich die Blutgerinnung bei der Leberfibrose, im dystrophischen Schub der Leberzirrhose und -fibrose sowie im Lebercoma. Aber auch bei Patienten mit einer Fettleber oder einer Stauungsleber beobachteten wir noch eine deutliche Verlängerung der Heparin-Rekalzifizierung.

Die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit ergab in allen Gruppen der akuten und chronischen Hepatitis Mittelwerte im Normbereich. Bei den Untersuchten mit Leberfibrose und Leberzirrhose war eine geringe Verlängerung zu verzeichnen, auch bei der Gruppe der Fettleber. Bei Patienten im Lebercoma ergab sich keine stärkere Abweichung vom Normwert.

Beim Prothrombin-Verbrauchs-Test (Abb.4) lagen die Mittelwerte in den verschiedenen Gruppen der akuten und chronischen Hepatitis, der Leberfibrose und -zirrhose zwischen 88% und 96 %, mithin nur gering unter dem normalen Verbrauch. Ähnlich verhielt sich auch die Gruppe der Stauungsleber. Bei Patienten mit Fettleber fanden wir den Verbrauch stärker eingeschränkt. Ausgeprägte Störungen des

Prothrombinverbrauchs beobachteten wir jedoch nur im Lebercoma. Dabei ergab sich in einem Fall kein meßbarer Wert, in zwei anderen Fällen betrug der gemessene Wert 30 bzw. 31%.

Ein Thrombelastogramm (Tab.III) konnte aus technischen Gründen nur bei 6 Patienten mit akuter Hepatitis angefertigt werden. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis (Abb.5) zeigten sich "r" und "k" signifikant verlängert, die "max_{ε}" war signifikant gegenüber dem Normwert eingeschränkt. Noch ausgeprägter waren die Abweichungen von "r", "k" und "max_{ε}" bei Patienten mit Leberfibrose und Leberzirrhose (Abb.6). Im Coma hepaticum (Abb.7) gelangten 4 Patienten zur Untersuchung, deren Einzelwerte aber erheblich differierten. Bei einem Fall fand sich bei normaler Thrombozytenzahl eine ganz extreme Verzögerung der Gerinnung, außerdem eine verminderte Elastizität. Die übrigen zeigten Störungen nur in Gestalt einer verminderten "max_{ε}". Die Patienten mit Fettleber (Abb.6) boten zwar eine gewisse Verlängerung von "r" und "k", die maximale Thrombuselastizität entsprach jedoch dem Normwert. Dagegen fanden sich bei Patienten mit Stauungsleber (Abb. 7) alle Werte pathologisch verändert.

Die parallel mit dem Thrombolastogramm vorgenommene Zählung der Thrombozyten brachte in 14 Fällen (11 Patienten mit Leberzirrhose, 1 Patient mit Leberfibrose, 2 mit chro-

nischer Hepatitis) Werte unter 60 ooo in cmm^3. Vier dieser Patienten zeigten stark pathologische Ergebnisse (Tab.IV), während sich bei den übrigen 10 Personen trotz der niedrigen Thrombozytenzahlen keine wesentlichen Abweichungen von den Durchschnittswerten der entsprechenden Patientengruppen ergaben. (Tab.IV)

Die Takatareaktion in der Modifikation von Mancke-Sommer (Abb.1) erbrachte bei den Patientengruppen mit einer akuten Hepatitis mäßig erniedrigte Mittelwerte besonders in der 1. bis 4. Woche. Bei der chronischen Hepatitis fiel mit zunehmender Krankheitsdauer der Mittelwert weiter ab; bei der Leberfibrose und -zirrhose war die Verminderung noch deutlicher. Den stärksten Abfall der Werte boten die Untersuchten im akuten dystrophischen Schub einer Leberzirrhose und im Coma hepaticum mit 36 bzw. 38 mg%. Auch bei der Gruppe mit Fettleber fanden wir einen deutlich veränderten Mancke-Sommer und zwar stärker ausgeprägt als bei der akuten Hepatitis. In der Patientengruppe mit Stauungsleber hingegen war die Erniedrigung des Mittelwertes weniger deutlich.

Das Weltmannsche Koagulationsband (Abb.8) zeigte bei der akuten und subchronischen Hepatitis sowie bei der Leberfibrose eine mäßige Verbreiterung, die in den einzelnen Untergruppen keine wesentlichen Differenzen aufwies. Beim dystrophischen Schub und im Lebercoma war eine stärkere Rechtsverschiebung zu beobachten, während bei Fettleber

und Stauungsleber die Mittelwerte im Normbereich blieben.

Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß trotz nicht unerheblicher Schwankungen in den einzelnen Patientengruppen doch deutliche Beziehungen zwischen dem klinischen Krankheitsbefund einerseits und dem Ausfall der Gerinnungsuntersuchungen andererseits bestehen. Dies wird besonders deutlich, wenn wir das Spektrum der Gerinnungsanalyse für jede Krankheitsgruppe getrennt betrachten.

Akute Hepatitis

Auffälligste Veränderung bei Erkrankungen an einer akuten Virushepatitis (Tab.II, Abb.1) ist die Verminderung des Prothrombins, die bereits in der 1. Woche manifest wird und bis zur 10. Woche deutlich pathologisch bleibt. Dies bestätigt die Angaben zahlreicher anderer Autoren (13, 31, 54, 56, 62, 80), die einen deutlichen und lang anhaltenden Abfall der Prothrombinaktivität beobachteten. Die Mittelwerte des Faktors VII sind vergleichsweise weniger stark gesenkt und zeigen von der 3. Krankheitswoche an eine langsam progrediente Normalisierungstendenz. Wenn von einigen Autoren (5, 6, 31, 32, 81) die Minderung des Faktors VII für empfindlicher gehalten wird als der Abfall des Prothrombins, so können wir das auf Grund unserer Untersuchungen nicht bestätigen. Dies mag aber methodisch bedingt sein und auf der besonderen Empfindlichkeit der in unserem Laboratorium angewandten Zwei-

stufenmethode zur Prothrombinbestimmung beruhen.

Der diagnostische Wert der Thromboplastinzeit wird verschieden beurteilt. Unsere Ergebnisse bestätigen die experimentell gestützte Auffassung, daß diese Bestimmung vor allem die Geschwindigkeit der zur Thrombinbildung führenden Reaktion und damit die Aktivität des als Accelerator wirkenden Faktors VII widerspiegelt (36 , 50 , 77). So gehen bei unseren Ergebnissen die Werte der Thromboplastinzeit dem Ausfall der Faktor-VII-Aktivität weitgehend parallel (Abb. 2). Wir halten die Thromboplastinzeit daher als orientierende Untersuchung durchaus für wertvoll, während andere (13, 22,54) darin oft keinen Hinweis auf vorhandene Störungen der Einzelfaktoren finden konnten.

Die Aktivität des Faktors V fanden wir zunächst weniger beeinträchtigt, ein stärkerer Abfall erfolgt erst mit zunehmender Erkrankungsdauer und erreicht nicht das Ausmaß der Senkung der Faktoren II und VII. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wurden im Verlauf einer einfachen akuten Hepatitis überwiegend normale oder nur wenig erniedrigte Werte des Faktors V gesehen (5, 6, 22, 23, 31, 32, 78, 81). Der Mittelwert unserer Patientengruppe in der 7. bis 10. Woche liegt mit 75 % relativ niedrig. Die erheblich verminderten Einzelwerte von 5 Patienten, die nachgewiesenermaßen später in ein chronisches Stadium übergingen, wirken sich hier stärker aus.

Das Fibrinogen zeigt in den ersten vier Wochen normale

Werte, von der 5. Woche ab jedoch zunächst eine mäßige, in der 7. bis 10. Woche eine deutliche Erniedrigung. Wenn bei einer größeren Anzahl von Patienten (69) über ein stärkeres Absinken des Fibrinogens bei akuter Hepatitis berichtet wurde, als wir es nachweisen konnten, so mag das seine Erklärung darin finden, daß auf eine nähere Unterteilung der Erkrankungsstadien verzichtet wurde. Die Verminderung des Fibrinogens setzt erst im weiteren Verlauf einer akuten Hepatitis ein, während in der ersten Phase oft eine Vermehrung erfolgt (69). Bei schwereren Leberparenchymschäden kommt es fast regelmäßig zu einem ausgesprochenen Abfall des Fibrinogens (31, 69, 81). Eine signifikante Störung des Prothrombinverbrauches konnten wir nicht nachweisen. Die durch diese Bestimmung erfaßbare Bildung der Blutthrombokinase wird durch den Plättchenfaktor 3, durch den Ca^{++}-Spiegel und die Aktivität der Faktoren VIII, IX und X beeinflußt (35, 40, 9). Auch die Faktoren V, XI und XII spielen dabei eine Rolle (21, 35). Der Faktor VIII wurde bei akuter Hepatitis normal (81) gefunden oder zeigte geringe Schwankungen um den Normwert (5). Die Faktoren IX/X sind entsprechend den theoretischen Erwartungen häufig vermindert (5, 6, 32, 62). Eine Verminderung der Thrombozytenzahl wird nicht beobachtet. Die mäßigen Erniedrigungen einzelner Faktoren sind demnach nicht imstande, eine deutliche Störung dieser komplexen Reaktion hervorzurufen.

Die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit ergab entsprechend der geringen Empfindlichkeit der Methode normale uncharakteristische Werte. Dagegen zeigte sich die Heparin-Rekalzifizierungszeit (Abb.3) in allen Gruppen der akuten Hepatitis verlängert, insbesondere während der 5. bis 6. Woche. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Untersucher ist nicht möglich, da dieser Test, der zur Kontrolle der Anticoagulantientherapie entwickelt wurde, im allgemeinen nicht für die Diagnostik von Lebererkrankungen verwendet wird.

Im Vergleich zu den Gerinnungsfaktoren bieten die Serumlabilitätsreaktionen weniger differenzierte Ergebnisse. Die Mittelwerte der Mancke-Sommer-Reaktion (Abb.1) liegen zwischen 74 mg% und 81mg%, deutlich ist der Anstieg bei abklingender Erkrankung. Auch die Weltmann-Reaktion deutet mit einer mäßigen Verbreiterung des Koagulationsbandes die Veränderung der Serum-Eiweißkörper an. In der Heilungsphase wird eine Tendenz zur Normalisierung offensichtlich. Der häufige positive Ausfall der Serumlabilitätsreaktionen bei akuter Hepatitis ist allgemein bekannt und beruht auf der regelmäßig nachweisbaren prozentualen Verminderung der Albumine infolge einer Erhöhung des Anteils der γ-Globuline, die außer einer quantitativen Vermehrung auch eine qualitative Veränderung aufweisen (79, 82). Der von uns beobachtete Kurvenverlauf des Mancke-Sommer entspricht in etwa dem Ausfall der Faktor-VII-Bestimmung. In der Literatur wird in einer Untersuchung über die Korrelation dieser beiden Reaktionen eine gute (79) oder teil-

weise (5) Übereinstimmung hervorgehoben, die jedoch nicht unwidersprochen blieb (58).

Am Beispiel des schweren Krankheitsverlaufes eines Patienten mit einer akuten Hepatitis, die erst nach 14 Wochen klinisch ausheilte, sind die Veränderungen der Gerinnungsfaktoren auf Grund von Verlaufskontrollen dargestellt (Abb. 9):

Bei der Krankenhausaufnahme in der zweiten Krankheitswoche war bereits eine deutliche Verminderung der Gerinnungsfaktoren bei noch normalem Mancke-Sommer feststellbar. In der 4. Woche verschlechterte sich der Zustand des Patienten erheblich, das Serumbilirubin stieg auf 17,8 mg% an, und es fanden sich klinische Anzeichen eines Praecoma. Während der Mancke-Sommer auf 60 mg% abfiel, sanken der Prothrombinspiegel auf 12 %, der Faktor VII auf 20 %, der Faktor V auf 43 %. Mit dem Abfall des Serumbilirubins auf 2,7 mg% und der klinischen Besserung in der 9. Woche erfolgte ein steiler Anstieg des Prothrombins und des Faktors VII, während der zunächst träger reagierende Faktor V sich 2 Wochen später normalisierte. Der Mancke-Sommer erreichte jedoch erst jetzt mit 5o mg% seinen niedrigsten Wert. Bei der klinischen Ausheilung in der 14. Woche lagen der Prothrombinspiegel und der Mancke-Sommer immer noch um 70 %, während die übrigen Faktoren sich normalisiert hatten.

Bei der Verlaufskontrolle einer mittelschweren Hepatitis

(Abb. 10) mit etwas protrahiertem Verlauf zeigte sich während der ganzen Zeit ein Mancke-Sommer von 100 mg%, während die Gerinnungsfaktoren deutliche Beeinträchtigungen aufwiesen. Wiederum fand sich bereits in der 1. Krankheitswoche der Prothrombinspiegel mit 40 % am stärksten vermindert, während der Faktor VII auffallend gering reagierte. In der 6. Woche wurde bei wieder normalisiertem Serumbilirubingehalt und fortbestehender Hepatomegalie eine Laparoskopie durchgeführt, die histologisch mit einer Verbreiterung der periportalen Felder und entzündlichen Infiltraten eine subchronische Hepatitis ergab. Nun waren neben dem Prothrombin auch der Faktor V und das Fibrinogen vermindert. Mit der anschließenden Erholungsphase stiegen die Gerinnungsfaktoren - zunächst das Prothrombin - wieder zu normalen Werten an und blieben auch bei einer Nachuntersuchung nach 8 Monaten im Normbereich. Klinisch ließen sich nun keine Anzeichen der überstandenen Hepatitis mehr finden.

Auch bei einer leichten Hepatitis (Abb. 11), die in der 5. Woche klinisch ausgeheilt erschien, reagierten die Gerinnungsfaktoren erheblich: Während in der 2. Woche der Mancke-Sommer noch 100 mg% betrug, war der Faktor II bereits auf 3o % abgefallen, Faktor V und VII waren weniger beeinträchtigt. In der 3. Woche - bei weiterem Bilirubinanstieg auf 10 mg% - verminderte sich die Aktivität der Faktoren V und VII weiter. Als in der 4. Woche jedoch wieder ein normaler Bilirubinspiegel (0,5 mg%) erreicht war,

fanden sich auch die Faktoren V und VII normalisiert, nur Faktor II folgte verzögert.

Chronische Hepatitis

Bei Patienten mit subchronischer bis chronischer Hepatitis (Tab. II) im nichtfloriden Stadium (als floride faßten wir Fälle mit einem Serumbilirubingehalt von mehr als 2,o mg% auf) fanden wir Störungen der Gerinnungsfaktoren, der Heparin-Rekalzifizierungszeit und des Prothrombinverbrauches ähnlich denen bei der akuten Hepatitis, bei der subchronischen Hepatitis noch deutlicher als bei der chronischen Form. Zugleich war der Mancke-Sommer erniedrigt, stärker noch als bei der Ersterkrankung, während das Weltmannband im Gegensatz dazu einen Rückgang der vorher beobachteten Verbreiterung erkennen ließ.

Wesentlich ausgesprochener waren die Störungen im Gerinnungssystem bei Patienten mit einem akuten dystrophischen Schub im Verlauf einer chronischen Hepatitis. Wir fanden die Faktoren II, V und VII ebenso wie den Fibrinogenspiegel stark gesenkt, den Prothrombinverbrauch deutlich vermindert, die Heparin-Rekalzifizierungszeit erheblich verlängert. Die von uns beobachtete besonders starke Verminderung aller Gerinnungsfaktoren während eines floriden Stadiums stimmt im wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Untersucher (22, 32, 62) überein. Es werden jedoch auch fast normale Werte für die Faktoren II, V und VII

bei chronischer Hepatitis angegeben (5, 6). Da in den anderen Veröffentlichungen eine Gruppeneinteilung der Patienten in verschiedene Krankheitsphasen der chronischen Hepatitis nicht vorgenommen wurde, bietet ein Vergleich mit unseren Ergebnissen Schwierigkeiten.

Hypertrophische Leberfibrose

Gegenüber der chronischen Hepatitis wird bei der hypertrophischen Leberfibrose eine langsam fortschreitende Minderung der Gerinnungsfaktoren deutlich (Abb. 1), insbesondere des Faktors V, der nun niedriger als der Faktor VII liegt. Der Prothrombinverbrauch ist stärker eingeschränkt und die Heparin-Rekalzifizierungszeit deutlicher verlängert; auch das Thrombelastogramm findet sich nun zunehmend beeinträchtigt (Abb.6). Der Fibrinogenspiegel hingegen ist nicht oder kaum pathologisch verändert. Der Mancke-Sommer geht dem Verlauf der Gerinnungsfaktoren im wesentlichen parallel, während das Weltmannband sich als weniger empfindlich erweist. Die Beeinträchtigung der Gerinnungsfaktoren spiegelt die histologisch verifizierbare zunehmende Einschränkung der Leberleistung wider.

Als Beispiel mag der Verlauf eines Patienten mit fortschreitender Fibrosierung der Leber dienen (Tab. V): Bei wiederholten Klinikaufenthalten unter der Verdachtsdiagnose einer Pfortaderstauung mit haemorrhagischer Diathese fanden sich Mancke-Sommer und Weltmannband über 19 Monate fast

unverändert. Der Fibrinogenspiegel blieb konstant bei 270 bis 335 mg%, die Trhombozytenzahl betrug 70 ooo bis 112 ooo. Allein die Faktoren II, V und VII wiesen auf den klinisch erkennbaren fortschreitenden Charakter der Erkrankung hin, wobei sich Faktor II und V am meisten beeinträchtigt zeigten; außerdem reagierte das Thrombelastogramm besonders empfindlich (Abb.12): Im Verlauf der beobachteten 19 Monate minderte sich die Thrombuselastizität erheblich, während sich die Reaktionszeit "r" und die Thrombusbildungszeit "k" deutlich verlängerten.

Atrophische Leberzirrhose

Mit fortschreitender Krankheitsdauer sinken die Gerinnungsfaktoren bei der atrophischen Leberzirrhose regelmäßig weiter ab (Abb.1). Wiederum reagiert das isolierte Prothrombin am empfindlichsten, doch finden sich auch die Faktoren V und VII stark erniedrigt. Die Heparin-Rekalzifizierungszeit und der Prothrombinverbrauch (Abb. 3, 4) hingegen entsprechen im wesentlichen den Werten bei der Leberfibrose. Im Thrombelastogramm ist die Thrombusbildungszeit "k" empfindlich gestört, die maximale Thrombuselastizität erheblich eingeschränkt. Mancke-Sommer und Weltmannband sind stärker pathologisch als bei den Patienten mit Leberfibrose (Abb.6).

Allgemein wird über die Minderung der Faktoren II, V und VII berichtet (5, 6, 11, 13, 22, 27, 31, 32, 54, 62, 78,

81). Ebenso wie bei der Hepatitis wird von einzelnen der Faktor II, von anderen der Faktoren VII für empfindlicher gehalten, auch wird eine teils stärkere, teils geringere Beteiligung des Faktors V berichtet (17, 52, 62). Von unseren Resultaten stark abweichende Ergebnisse sind bei 17 Fällen mit Oesophagusvarizen beschrieben (26), die uneinheitliche Verminderungen der Gerinnungsfaktoren, in 1/3 der Fälle sogar Erhöhungen, boten und bei denen nur ganz vereinzelt Mancke-Sommer und Thymol pathologisch ausfielen. Wir fanden bei 23 Untersuchungen den Faktor V nur fünfmal normal, den Mancke-Sommer zweimal bei 70 mg%, bei den übrigen 21 Patienten jedoch stark erniedrigt. Der Abfall des Faktors V ist als Zeichen eines schweren Leberparenchymschadens zu werten und hat sich als prognostisch bedeutsam erwiesen (5, 11, 13, 22, 27, 31, 54, 78, 81). Dem wechselnden Grade der Kompensation entsprechend unterliegt die Aktivitätsminderung dieses Faktors ebenso wie die der übrigen Faktoren jedoch deutlichen Schwankungen (5, 6, 54).

Der Prothrombinverbrauchstest ist nur bei schwerer Störung der Gerinnungsfaktoren deutlich pathologisch (11). Wir fanden einen erniedrigten Mittelwert: Bei 7 Patienten zeigte sich ein teilweise stark erniedrigter Prothrombinverbrauch, bei 9 Patienten war er normal. Andere (52) berichten über normalen Prothrombinverbrauch bei 34 von 35 Patienten mit zum Teil dekompensierter Leberzirrhose.

Die Störungen der durch mehrere Faktoren beeinflußten Vorphase sind demnach gering. Eine regelmäßige Verminderung der Faktoren IX/X bei Leberzirrhose ist bekannt (5, 6, 33, 54), Faktor VIII fand sich selten vermindert (27), allgemein fast immer normal.(59,81)

Der Fibrinogenspiegel verhält sich bei Leberzirrhosen nicht einheitlich. Eine stärkere Minderung ist gewöhnlich nicht nachweisbar (12, 17, 52, 62, 72). In anderen Untersuchungen wird über eine stärkere Senkung des Faktors I berichtet (68, 69, 81). Neben einer Störung der Fibrinogenbildung wird besonders eine Erhöhung des fibrinolytischen Potentials hierfür verantwortlich gemacht (67, 69, 81). Wir fanden bei 9 Patienten mit kompensierter atrophischer Leberzirrhose nur eine gering gesteigerte Fibrinolyse (70), jedoch bei frischem degenerativem Schub - wie andere auch (52, 71) - eine erhöhte fibrinolytischeAktivität in Parallele zum Gewebszerfall (70). Als Kriterium eines akuten dystrophischen Schubes einer Leberzirrhose oder Leberfibrose galt uns neben der Erhöhung des Serumbilirubins der histologische Befund. Intensität und Ausmaß der frischen Leberzellnekrosen schwanken jedoch im Verlauf wiederholter dystrophischer Schübe erheblich und sind auch durch die Leberbiopsie nicht ausreichend quantitativ erfaßbar. Als deutliches Zeichen finden sich die Faktoren II, V und VII noch stärker vermindert als bei der kompensierten Leberzirrhose ohne degenerativen Schub. Der Fi-

brinogenspiegel verhält sich bei diesen Patienten unterschiedlich, zuweilen ist er erniedrigt, bei anderen stärker gesteigert, so daß der Mittelwert im Normbereich bleibt. Das Weltmannband zeigt eine weiter zunehmende Verbreiterung, die alkalische Sublimatfällung entspricht im wesentlichen dem Abfall der Gerinnungsfaktoren. Der Prothrombinverbrauch ist zwar mäßig erniedrigt, unterscheidet sich aber ebenso wie die Heparin-Rekalzifizierungszeit nicht wesentlich von den Ergebnissen bei der kompensierten Zirrhose.

Im Thrombelastogramm (Tabelle III) war sowohl bei der atrophischen Leberzirrhose als auch bei den Patienten mit dystrophischen Schub am stärksten die maximale Thrombuselastizität verändert, auch die Thrombusbildungszeit "k" bedeutend verlängert, während die Reaktionszeit "r" weniger beeinträchtigt war; jedoch lagen auch hier die Mittelwerte im pathologischen Bereich.

Berichte über thrombelastographische Veränderungen bei Leberzirrhosen sind nicht einheitlich. So wurde unter 17 Patienten (26) in 14 Fällen ein normales Thrombelastogramm gefunden und nur einmal eine Verlängerung von "r" und bei zwei Patienten eine Verminderung der maximalen Thrombuselastizität beobachtet. An anderer Stelle wurden 27 Patienten erfaßt, darunter 15 mit haemorrhagischer Diathese (40). Bei allen Patienten lagen der Fibrinogenspiegel und die Thrombozytenzahl im Bereich der Norm. Unter 12 Patienten ohne haemorrhagische Diathese zeigten nur 4 patholo-

gische Bilder, fast alle Patienten mit haemorrhagischer Diathese boten eine Verlängerung von "r" und "k", jedoch war die "max_{ε}" nur in 3 Fällen gestört. Weiter wird über Patienten mit Leberzirrhose berichtet (52), die im kompensierten Stadium mäßige Störungen des Gerinnselaufbaues und der Thrombuselastizität zeigten, während bei dekompensierten Patienten starke Einschränkungen beobachtet wurden, ohne daß eine auffällige Verminderung der Thrombozytenzahl vorlag.

Das von HARTERT im wesentlichen zur Differentialdiagnose und zur Aufdeckung von Thrombozytopathien entwickelte Thrombelastogramm mißt die Geschwindigkeit der Gerinnselbildung und die Belastbarkeit des Blutgerinnsels, die vorwiegend eine Funktion des aktiven Spannungsvermögens der Thrombozyten und nur in geringem Maße eine Funktion der Gerinnselstruktur ist. Daher wirken sich vor allem Störungen der Thrombozytenzahl und -funktion auf das Thrombelastogramm aus. Ein Fibrinogenmangel führt zu Gerinnungsverzögerung und verminderter Scherelastizität nur, wenn er erheblich ist und wird dann als Verlängerung von "r" und Einschränkung der maximalen Thrombuselastizität nachweisbar (18). Dabei besteht eine lineare Abhängigkeit der Thrombusfestigkeit vom Gehalt an Fibrinogen (18). Andererseits (10) werden Fibrinogenverminderungen unter 50 mg% für erforderlich gehalten, um sich in einer meßbaren Verminderung der Thrombuselastizität zu manifestieren. Die Verminderung

anderer plasmatischer Gerinnungsfaktoren zeigt nur eine reaktionsverlängernde Wirkung ohne Einfluß auf die Gerinselstruktur (18). Die Erniedrigung der Faktoren II und VII hat dabei weniger Bedeutung als ein Absinken der zur Thromboplastinbildung erforderlichen Faktoren IX, X, XI und XII (21). Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen lassen unsere und andere (7, 52) Ergebnisse eine stärkere Störung im Thrombusaufbau erkennen. Nur bei einem unserer Patienten mit stark erniedrigter "max_{ε}" lag eine Fibrinopenie von 60 mg% vor, während bei drei weiteren eine Thrombopenie die pathologischen Veränderungen von "r", "k" und "max_{ε}" ausreichend erklärte. Neben quantitativen und qualitativen Störungen des Fibrinogens und der Thrombozyt-en ist möglicherweise für die Veränderungen im Thrombelastogramm ein "Fibrinstabilisierungsfaktor" bedeutungsvoll (37, 52). Untersuchungen eines in voller Aktivität nur im Serum nachweisbaren stofflichen Prinzips, das als "Retraktions-Co-Faktor" beschrieben (19) mit dem "Fibrinstabilisierungsfaktor" identisch sein könnte (7), führten nicht zu befriedigenden Ergebnissen, jedoch ist seine Verminderung für die mangelnde Thrombusfestigkeit wahrscheinlich bedeutsam (7).

Coma hepaticum (akute gelbe Leberdystrophie)

Der akute Zusammenbruch der Leberfunktion wird frühzeitiger und deutlicher als durch die Serumlabilitätsreaktionen und die Bestimmung des Serumbilirubins am Absturz der Gerinnungs-

faktoren II, V und VII erkennbar, die dadurch besondere diagnostische Aussagekraft gewinnen (Abb.1). Obgleich bei allen unseren Patienten die Untersuchungen praefinal erfolgten, fanden wir nicht stets alle Einzelfaktoren extrem vermindert. Bedeutsamer für die Beurteilung des klinischen Bildes ist der gleichzeitige und plötzliche Abfall mehrerer oder aller Faktoren als die Höhe der Einzelwerte.

Im Lebercoma sind regelmäßig auch die übrigen Gerinnungsbestimmungen stark pathologisch, jedoch nicht derart extrem wie die Faktoren II, V und VII. Fibrinogen und Prothrombinverbrauch zeigen eine signifikante Erniedrigung, die Heparin-Rekalzifizierungszeit ist intensiv verändert.

Als Beispiel sei der Verlauf bei einem 28-jährigen Patienten dargestellt (Tab. VI), der zunächst wegen haemorrhagischer Diathese bei laparoskopisch gesicherter chronischer Hepatitis behandelt wurde, die als Folge einer vor 15 Jahren durchgemachten akuten Hepatitis angesehen wurde. Die haemorrhagische Diathese fand ihre Erklärung in einer erheblichen Thrombopenie (22 ooo) mit entsprechend stark verändertem Thrombelastogramm. Die Gerinnungsfaktoren wie auch die Serumlabilitätsreaktionen waren zunächst jedoch nur mäßig verändert, der Serumbilirubinspiegel nicht erhöht. Nach 4 Monaten wurde der Patient im Coma hepaticum wieder aufgenommen. Nun waren die verschiedenen Gerinnungsfaktoren extrem gemindert und spiegelten somit die tief-

greifende Insuffizienz der Leberfunktion wider.

Nur bei 4 Patienten mit Lebercoma konnten wir ein Thrombelastogramm vornehmen: 3 von ihnen, darunter auch der oben beschriebene Patient, zeigen eine stark verminderte Thrombuselastizität, nur 1 Patient weist extreme Verlängerungen von "r" und "k" auf, obwohl die Thrombozyten mit 285 ooo normal waren.

Chronische Stauungsinduration

Über Gerinnungsstörungen bei chronischer Leberstauung (Tab. II) bzw. chronischer Rechtsinsuffizienz des Herzens (congestive heart failure) ist verschiedentlich berichtet worden, wobei im allgemeinen eine dem Grad und der Schwere der Stauung parallel gehende Verminderung der Gerinnungsfaktoren gesehen wurde (5, 6, 22). Untersuchungen bei 57 Patienten mit congestive heart failure (62) zeigen eine besondere Verminderung des Faktors VII, der stärker als der Prothrombinspiegel erniedrigt war, während der Faktor V im Normbereich blieb. Diese Ergebnisse wurden von anderer Seite (54) bestätigt: Faktor VII und II waren erheblich, der Faktor V jedoch im Gegensatz zu den Leberzirrhosen nicht vermindert, was als differential-diagnostisches Kriterium gewertet wurde. Unsere eigenen Befunde, ebenso wie die einiger anderer Autoren (32, 78, 81), weisen auf eine stärkere Beteiligung des Faktors V. Im allgemeinen fanden wir neben einem leicht pathologischen Mancke-Sommer

und normalem Weltmannband die Faktoren II, V und VII leicht bis mittelstark vermindert, wobei abweichend von den übrigen Patientengruppen die Faktoren VII und V eine stärkere Beeinträchtigung als Faktor II aufwiesen. Dagegen konnten wir eine gleichzeitig mit der Senkung des Faktors V auftretende Erhöhung des Prothrombinspiegels (78) nicht finden (Abb.1). Der Fibrinogengehalt entsprach dem Normwert, der Prothrombinverbrauch war nur wenig vermindert, die Heparin-Rekalzifizierungszeit mäßig verlängert. Die Mittelwerte des Thrombelastogramms (Tabelle III) (6 Patienten) boten eine erhebliche Verlängerung von "r" und "k" und eine deutlich eingeschränkte Thrombuselastizität. Dagegen wurden bei 13 vergleichbaren Patienten (7) nur uneinheitliche Veränderungen der "max_{ε} " gesehen. In einer Untersuchung an 37 Patienten mit hydropischer Herzinsuffizienz (33) fand sich im Dekompensationsstadium besonders "k" verlängert, das sich aber nach der Rekompensation wieder normalisierte.

Einer unserer Patienten (G.R., 25 J., 3370/62) mit starken Veränderungen im Thrombelastogramm ("r" = 23.o, "k" = 21,6, "max_{ε} " = 38/75 min) wies im übrigen eine normale Thrombozytenzahl, einen normale Fibrinogengehalt sowie eine Verminderung der Faktoren II, V und VII von 48 %, 58 % bzw. 72 % auf. Vermutlich beeinflußten hier wiederum bis jetzt nicht bekannte Faktoren die Gerinselbildung und -festigkeit.

Fettleber

Gerinnungsstörungen bei Fettleber (Tab. II) sind vereinzelt untersucht worden (5, 6, 7), jedoch wurde die diagnostische Bedeutung wegen der unterschiedlichen Intensität der Störungen bezweifelt (5,6). Unsere Ergebnisse lassen eine leichte bis mittelstarke Senkung der Gerinnungsfaktoren erkennen, wobei der Faktor II am meisten betroffen war. Der Prothrombinverbrauch war etwas eingeschränkt, die Heparin-Rekalzifizierungszeit deutlich verlängert. Im Thrombelastogramm beobachteten wir eine mäßige Verzögerung von "r", während "k" fast normal ausfiel und der Mittelwert von "max_{ε}" dem Normbereich entsprach. Bei 4 Patienten sahen wir eine Erniedrigung der normalen Thrombuselastizität, die bei 2 Patienten jedoch durch eine Thrombocytopenie erklärt werden konnte. Untersuchungen der Thrombuselastizität bei Fettleber von anderer Seite (7) ergaben bei 26 Patienten teils normale, teils sogar vermehrte Werte. Möglicherweise besteht zwischen der bei unseren Patienten beobachteten signifikanten Erhöhung des Fibrinogenspiegels und dem normalen Ausfall der Thrombelastogrammergebnisse ein Zusammenhang. Das Weltmannband zeigte keine wesentliche Verbreiterung, der Mancke-Sommer war leicht pathologisch.

Wie unsere Untersuchungen an einem großen Patientengut zeigen, gehen schwere, akute oder chronische Lebererkrankungen fast regelmäßig mit einer mehr oder minder starken Störung der Blutgerinnung einher. Von besonderem diagno-

stischem Wert erwiesen sich die Faktoren II und VII, da sie am empfindlichsten auf Schädigungen der Leber reagieren. Der Faktor V ist von großer Bedeutung für die Erkennung schwerer akuter Leberparenchymschädigungen. Nach unseren Erfahrungen bringt die Bestimmung des Fibrinogens nicht so einheitliche Ergebnisse wie die Kontrolle der Faktoren II, V und VII, da bei chronischen Lebererkrankungen stärkere Veränderungen oft vermißt werden. Für die Erfassung eines akuten degenerativen Geschehens ist die Fibrinogenbestimmung jedoch wertvoll. Die Bestimmung der Thromboplastinzeit hat als orientierende Untersuchung durchaus ihre Berechtigung, wenngleich sie der isolierten Prothrombinbestimmung unterlegen ist. Die Rekalzifizierungszeit bringt wegen der großen Schwankungsbreite und der relativ geringen Empfindlichkeit keine verwertbaren Ergebnisse. Als brauchbar erwies sich die Heparin-Rekalzifizierungszeit, die eine mit der Schwere der Krankheit zunehmende Verlängerung zeigte. Jedoch ist auch dieser Test insgesamt nicht differenziert genug.

Der Prothrombinverbrauchstest zeigte nur bei schwersten Störungen der Leberfunktion einen deutlichen pathologischen Ausfall. Bei normaler Thrombozytenzahl und normalem Gehalt an ionisiertem Calcium vermag nur eine sehr erhebliche Erniedrigung der Faktoren V, VIII, IX und X zu einer mangelnden Blutthrombokinasebildung zu führen. Eine derartig ausgeprägte Aktivitätsminderung dieser Faktoren aber tritt offenbar nur bei schwersten Lebererkrankungen auf.

Das Thrombelastogramm findet sich bei Lebererkrankungen häufig gestört. Zum Teil ist hierfür eine Thrombopenie oder Thrombasthenie im Sinne der splenopathischen Markhemmung verantwortlich zu machen, zum Teil ist ein stärkerer Fibrinogenmangel erkennbar. Jedoch scheinen nach unseren Beobachtungen auch die übrigen Gerinnungsfaktoren eine Rolle zu spielen neben einem bisher nicht ausreichend erforschten Plasmakomponenten.

Für die Beurteilung einer Leberfunktionsstörung ist die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Gerinnungsfaktoren notwendig.

Es erscheint nicht möglich, der Aktivitätsminderung einzelner Gerinnungsfaktoren ein bestimmtes pathologisch-anatomisches Substrat an der Leber zuzuordnen. Sowohl bei akuten als bei chronischen Prozessen sind die gleichen Gerinnungsfaktoren - vornehmlich Faktor II, VII und V, weniger der Faktor I - vermindert. Eine Ausnahme hiervon bildet vielleicht die Fettleber, bei der wir neben einer Minderung der Faktoren II, V und VII eine signifikante Erhöhung des Fibrinogenspiegels fanden.

Durch Prüfung der Signifikanz der Mittelwertdifferenzen in den einzelnen Patientengruppen läßt sich nachweisen, daß die Bestimmung der Faktoren II, V und VII mit großer Sicherheit einen Anhalt für das Ausmaß der Leberfunktionsstörungen gibt und damit differentialdiagnostisch verwen-

det werden kann (Tabelle VII, VIII, IX).

Alle von uns untersuchten Patienten weisen eine statistisch gesicherte Abweichung der Mittelwerte der Gerinnungsfaktoren gegenüber den Normwerten auf.

Die Gruppe "Lebercoma" unterscheidet sich statistisch signifikant von allen anderen Gruppen durch besonders niedrige Werte. Abgrenzbar hiervon - wie auch von den übrigen Untersuchungsgruppen-sind die Befunde bei Patienten mit einem dystrophischen Schub im Verlauf einer Leberzirrhose oder Leberfibrose. Sie erreichen zwar nicht so extrem niedrige Werte wie im Lebercoma, liegen jedoch tiefer als bei den übrigen Lebererkrankungen. Sowohl im Lebercoma als auch beim dystrophischen Schub sind die Faktoren II und VII am stärksten, hingegen der Faktor V weniger stark beeinträchtigt. Bei der atrophischen Leberzirrhose und der hypertrophischen Leberfibrose reagieren abweichend davon die Faktoren II und V am empfindlichsten. Die Mittelwertdifferenzen beider Gruppen waren nur für den Faktor II statistisch zu sichern. Die Befunde bei der atrophischen Leberzirrhose sind von denen bei der akuten oder chronischen Hepatitis und der Fettleber sicher abgrenzbar. Nicht signifikant aber war die Mittelwertdifferenz des Faktors VII bei der Leberzirrhose gegenüber der subchronischen Hepatitis und Stauungsleber, da bei den letzteren der Faktor VII relativ niedrig lag.

Eine Abgenzung der hypertrophischen Leberfibrose von der

akuten Hepatitis ist nur teilweise statistisch zu sichern. In der 1. bis 2. Woche sind die Faktoren II und VII so stark erniedrigt, daß sie sich nicht von der Fibrose unterscheiden, während der kaum beeinflußte Faktor V signifikant vom pathologischen Faktor V bei der Leberfibrose differiert. In der 3. bis 4. Woche der Hepatitis bleibt trotz einer jetzt stärkeren Beeinträchtigung des Faktors V das statistische Ergebnis gleich. In der 5. bis 6. und 7. bis 10. Woche normalisieren sich die Faktoren II und VII wieder, so daß nun alle drei Faktoren sich signifikant von den niedrigeren Werten bei der Leberfibrose abheben. Auch bei der chronischen Hepatitis liegen alle Faktoren signifikant höher als bei der Leberfibrose. Bei der subchronischen Hepatitis jedoch, bei der alle Faktoren in der Reihenfolge II-V-VII relativ stark erniedrigt sind, läßt sich keine gesicherte Differenz zur Leberfibrose nachweisen.

Zwischen den vier Gruppen der akuten Hepatitis bestehen nur so geringe Unterschiede, daß eine statistische Auswertung unterbleiben mußte.

Eine Abgrenzung der Leberfibrose von der Stauungsleber gelingt mit statistischer Sicherheit nur beim Faktor II, von der Fettleber im Gegensatz dazu nicht beim Faktor II, jedoch bei den Faktoren V und VII.

Eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Mittelwerten der akuten Hepatitis und Fettleber findet sich

nur zeitweilig. In der 3. bis 4. Woche der akuten Hepatitis unterscheiden sich die Mittelwerte der Gerinnungsfaktoren nicht von denen der Fettleber. In der 1. bis 2. Woche liegt der kaum beeinträchtigte Faktor V bei der Hepatitis signifikant höher, ebenso in der 5. bis 6. Woche, wo nun zusätzlich auch der wiederangestiegene Faktor II sich signifikant von der Fettleber abhebt. In der 7. bis 10. Woche ist infolge der bei der Hepatitis erneut einsetzenden Minderung der Faktoren II und V nur noch der weiter angestiegene Faktor VII signifikant gegen die Fettleber abgrenzbar. Bei der Stauungsleber reagiert der Faktor VII besonders empfindlich und differiert deshalb signifikant von der Fettleber. Die Differenzen gegenüber den akuten Hepatitisgruppen sind nur zum Teil signifikant: In der 3. bis 4. Woche ist der Unterschied für alle Faktoren statistisch gesichert, da bei der Stauungsleber die Faktoren VII und V relativ stark, der Faktor II verhältnismäßig gering vermindert befunden werden; in der 1. bis 2. Woche besteht eine gesicherte Differenz nur beim Faktor V. In der 5. bis 6. Woche finden sich für die Faktoren V und VII wieder signifikante Unterschiede, in der 7. bis 10. Woche gilt dies nur noch für den Faktor VII. Eine statistisch gesicherte Mittelwertdifferenz besteht zwischen der Stauungsleber und der subchronischen Hepatitis nicht, hingegen läßt sich die chronische Hepatitis von der Stauungsleber aufgrund der bei der letzteren stärker verminderten Faktoren V und VII sicher abgrenzen. Zwischen der

subchronischen Hepatitis und der Fettleber findet sich eine gesicherte Differenz nur für den Faktor VII, während sich Fettleber und chronische Hepatitis nur im Faktor V signifikant unterscheiden.

Auch alle Mittelwerte des Thrombelastogramms (Tabelle X) zeigen signifikante Abweichungen von unseren Normwerten, nur die maximale Thrombuselastizität bei der Fettleber findet sich im Bereich der Norm. Die Patientengruppe "Lebercoma" unterscheidet sich im Thrombelastogramm nur von den Normwerten, nicht aber von den Mittelwerten der anderen Gruppen. Dies läßt sich auf die geringe Zahl der Coma-Patienten zurückführen. Bei der allgemein mäßigen Verlängerung von "r" finden sich signifikante Differenzen der einzelnen Gruppen untereinander für diesen Wert nur zwischen der Stauungsleber einerseits, die eine besonders starke Veränderung aufweist, und den Gruppen Fettleber, chronische Hepatitis und Schub bei Leberzirrhose andererseits. Durch die sehr deutliche Verzögerung von "k" bei der Stauungsleber zeigt sich ein gesicherter Unterschied zu allen anderen Gruppen. Der Mittelwert von "k" bei der atrophischen Leberzirrhose ist von allen Gruppen mit Ausnahme des dystrophischen Schubes bei Leberzirrhose signifikant abgrenzbar. Bei der Leberfibrose und der chronischen Hepatitis differiert "k" mit statistischer Sicherheit nur von der atrophischen Zirrhose und der Stauungsleber, der Wert "k" bei der Fettleber unterscheidet sich signifikant von der Leberzirrhose, dem dystrophischen

Schub bei Leberzirrhose und der Stauungsleber. Die im Normbereich liegende maximale Thrombuselastizität der Fettleber ist von allen anderen Gruppen statistisch gesichert abzugrenzen. Die besonders erniedrigten Werte der "max_{ε}" bei der atrophischen Leberzirrhose und dem dystrophischen Schub der Zirrhose zeigen eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz gegenüber der Leberfibrose und der chronischen Hepatitis. Bei den übrigen Patientengruppen bieten die Mittelwerte der maximalen Thrombuselastizität keine signifikante Abweichung.

D Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 216 Patienten mit akuter, subchronischer und chronischer Hepatitis, Leberfibrose und Leberzirrhose sowie mit dystrophischem Schub bei chronischer Hepatitis, Leberfibrose und Leberzirrhose, mit Lebercoma, Stauungsleber und Fettleber wurden die Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Prothrombin, Faktor V, Faktor VII und die Thromboplastinzeit, die Heparin-Rekalzifizierungszeit und der Prothrombinverbrauch bestimmt und das Verhalten des Thrombelastogramms (TEG) und der Eiweißlabilitätsproben Mancke-Sommer und Weltmann untersucht. Lebererkrankungen gehen mit großer Gesetzmäßigkeit mit Störungen der Blutgerinnung einher, die in ihrer Intensität dem Ausmaß der Leberparen-

chymschädigung entsprechen und ursächlich mit der Funktion der Leber als Produktions- und Speicherorgan von Gerinnungsfaktoren zu begründen sind.

Am empfindlichsten reagierten das isolierte Prothrombin und der Faktor VII durch Abfall der Aktivität bei jeder Störung der Leberfunktion, Faktor V war besonders bei schweren akuten Krankheitsbildern vermindert, das Fibrinogen verhielt sich uneinheitlich. Die Thromboplastinzeit und die Heparin-Rekalzifizierungszeit erwiesen sich brauchbar als orientierende Untersuchungen, der Prothrombinverbrauchstest war nur bei schwersten Erkrankungen deutlich verändert. Der Mancke-Sommer erwies sich weniger empfindlich als die Gerinnungsfaktoren, das Weltmannband war nicht differenziert genug.

Die statistische Auswertung der in den einzelnen Patientengruppen errechneten Mittelwerte der Faktoren II, V und VII zeigte bei allen Erkrankungsgruppen signifikante Mittelwertdifferenzen gegenüber den Normwerten und bei mehr als 75 % der Signifikanzberechnungen ebenfalls statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Auch die TEG-Ergebnisse ließen überwiegend statistisch signifikante Abweichungen erkennen.

Das Verhalten der Gerinnungsfaktoren und das Ausmaß ihrer Verminderung ist für die klinische Diagnostik von Leberparenchymerkrankungen von großer Bedeutung.

T A B E L L E I

EINTEILUNG DER PATIENTEN

Erkrankungsart	Patienten-zahl	Obduktion (Anz.)	Laparoskopie mit Leberbiopsie	ohne
Akute Hepatitis				
1.-2. Woche	28			
3.-4. Woche	29		2	
5.-6. Woche	26		2	
7.-10.Woche	16		1	
Subchronische Hepatits <1 Jahr	15		4	
Chronische Hepatitis >1 Jahr	23		18	1
Fettleber	13	1	12	
Hypertrophische Leberfibrose	22	2	14	
Atrophische Leberzirrhose	26	2	17	
Dystroph.Schub b.chron.Hepatitis	12	2	4	
Dystroph.Schub bei Leberzirrhose und -fibrose	32	5	22	
Coma hepaticum	10	10		
Stauungsleber	10	1	3	1
Anzahl	262 +)	23	99	2

+) Die tatsächliche Anzahl der Einzelpatienten ist 216, teilweise erscheinen sie in mehreren Erkrankungsgruppen

GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN UND SERUMLABILITÄTSPROBEN BEI VERSCHIEDENEN LEBERERKRANKUNGEN

		Mancke-Sommer mg%	Welt-mann Röhrch.	F.I mg%	F.II %	F.V %	F.VII %	TPZ %	PVT %	HRZ sec
Normalwerte	$\bar{x}$	80 bis	5.-7.	416	100	100	100	100	95 bis	164
	S	100	-	-	-	-	-	-	100	22
	N	-	-	50	-	-	-	-	-	60
Akute Hepatitis 1.-2.Woche	$\bar{x}$	76	8,2	411	65	87	69	72	93	195
	S	22	1,2	106	26	15	22	21	9	39
	N	30	27	25	25	29	29	28	24	27
Akute Hepatitis 3.-4.Woche	$\bar{x}$	74	8,1	406	61	79	72	72	92	207
	S	21	1,3	131	28	17	18	19	11	64
	N	31	31	24	24	31	31	31	24	25

$\bar{x}$ = Mittelwert der Patientengruppe
S = Standardabweichung
N = Anzahl der Bestimmungen

PVT = Prothrombinverbrauchstest
TPZ = Thromboplastinzeit
HRZ = Heparin-Rekalzifizierungszeit

Fortsetzung TABELLE II

		Mancke-Sommer mg%	Welt-mann Röhrch	F.I mg%	F.II %	F.V %	F.VII %	TPZ %	PVT %	HRZ sec
Akute Hepatitis	$\bar{x}$	80	7,9	373	74	80	80	79	96	209
5.-6.Woche	S	21	1,0	122	20	17	19	20	5	41
	N	28	27	25	26	28	28	28	25	27
Akute Hepatitis	$\bar{x}$	81	7,7	337	66	75	84	78	94	186
	S	19	1,3	103	20	20	10	20	8	36
7.-10.Woche	N	21	21	18	18	21	21	21	18	19
Subchronische Hepatitis	$\bar{x}$	72	7,9	380	61	66	68	71	96	191
	S	23	1,2	120	20	18	18	18	6	14
(< 1 Jahr)	N	21	20	15	16	23	23	21	15	16
Chronische Hepatitis	$\bar{x}$	63	7,2	372	69	83	77	73	95	206
	S	22	1,4	52	20	21	20	21	7	49
(> 1 Jahr)	N	23	23	20	17	23	23	22	17	18

Fortsetzung TABELLE II

		Mancke-Welt-Sommer mann mg%		F.I mg%	F.II %	F.V %	F.VII %	TPZ %	PVT %	HRZ sec
Fettleber	$\bar{x}$	71	6,9	481	64	72	75	74	82	220
	S	22	2,4	172	21	18	16	23	18	69
	N	23	23	23	25	25	25	24	18	23
Hypertroph. Leberfibrose	$\bar{x}$	58	8,0	399	54	63	66	63	88	261
	S	17	1,1	106	22	16	18	17	11	78
	N	30	28	18	18	28	29	29	16	19
Atrophische Leberfibrose	$\bar{x}$	43	8,6	379	43	55	57	57	91	232
	S	11	1,0	118	18	21	23	12	16	64
	N	26	23	18	16	23	24	25	16	18
Dystroph. Schub bei chron.Hepatitis	$\bar{x}$	54	8,7	264	38	53	46	50	91	238
	S	20	1,1	114	23	10	17	19	18	70
	N	15	14	14	14	15	15	14	12	13

Fortsetzung Tabelle II

		Mancke mg%	Welt-Sommermann mg%	F.I mg%	F.II %	F.V %	F.VII %	TPZ %	PVT %	HRZ sec
Dystroph. Schub bei Leberzirrhose u. -fibrose	$\bar{x}$	36	9,1	406	31	43	40	42	91	269
	S	10	1,0	225	14	17	13	10	23	109
	N	33	33	19	20	29	34	34	18	18
Coma hepaticum	$\bar{x}$	38	9,4	243	18	26	22	27	72	288
	S	8	1,1	171	12	15	11	16	40	58
	N	9	9	10	11	12	12	12	9	10
Stauungs-leber	$\bar{x}$	77	6,7	393	71	68	62	55	93	223
	S	20	1,5	117	23	17	13	16	5	63
	N	10	10	8	9	10	10	10	9	9

T A B E L L E III

THROMBELASTOGRAMM - ERGEBNISSE

BEI VERSCHIEDENEN LEBERERKRANKUNGEN

		"r" in min	"k" in min	"max ε "	/min +)
Normalwerte	$\bar{x}$	12,7	4,9	122,5	45
N = 40	S	1,4	1,1	10,2	
Subchron.Hepa-	$\bar{x}$	14,8	7,0	104	46
titis N = 5	S	6,2	1,8	50	
Chronische	$\bar{x}$	14,6	6,3	92	47
Hepatitis	S	2,6	1,7	31	
N = 13					
Fettleber	$\bar{x}$	14,7	5,7	119	49
N = 11	S	4,3	1,7	32	
Hypertroph.	$\bar{x}$	16,0	6,5	91	49
Leberfibrose	S	2,7	1,8	28	
N = 15					
Atrophische	$\bar{x}$	15,7	8,9	65	47
Leberzirrhose	S	4,4	3,7	23	
N = 16					
Dystroph.Schub	$\bar{x}$	14,4	7,5	69	43
bei Leberzirrh.	S	3,0	3,2	25	
N = 17					
Coma hepaticum	$\bar{x}$	16,6	11,0	89	70
N = 4	S	10,9	12,7	46	
Stauungsleber	$\bar{x}$	18,7	10,7	75	60
N = 6	S	3,7	9,9	29	

$\bar{x}$ = Mittelwert
S = Standardabweichung
N = Anzahl der Bestimmungen

"r" = Reaktionszeit
"k" = Gerinnselbildungszeit
"max ε " = Thrombuselastizität
+) = Zeit bis zur Erreichung von "max ε " in min.

T A B E L L E IV

VERÄNDERUNGEN DES THROMBELASTOGRAMMS bei 4 Patienten mit LEBERZIRRHOSE UND STARKER KOAGULOPATHIE

Nr.	"r"	"k"	"max ε"	Thrombboz.	F.I mg%	F.II %	F.V %	F.VII %
890/56	14,6	17,1	31	11 ooo	- - - nicht bestimmt -			26
2720/59	26,5	16,0	40	49 ooo	220	32	38	30
824/60	22,3	11,9	51	56 ooo	370	69	59	60
6147/60	20,2	11,3	61	15 ooo	590	12	17	34

T A B E L L E V

SERUMLABILITÄTSREAKTIONEN UND GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN

bei einem Patienten mit HYPERTROPHISCHER LEBERFIBROSE (A.P. 46 J. 1980/61)

Datum	Mancke-Sommer in mg%	Welt-Mann	F.II %	F.V %	F.VII %	"r"	"k"	"max ε "/min
11.8.59	100	7.R.	60	100	72	11,9	4,o	130/48
4.2.60	70	7.R.	65	52	63	15,4	6,6	74/49
25.2.60	70	7.R.	52	45	53	16,4	7,8	75/55
1.3.61	70	7.R.	30	37	66	18,5	8,8	60/47

T A B E L L E VI

CHRONISCHE HEPATITIS IM LATENZSTADIUM

UND IM DYSTROPHISCHEN SCHUB

E.R., 28 J. (2692/61)

	26.11.60 [1]	15.3.61 [2]
Mancke-Sommer in mg%	70	40
Weltmann Röhrchen	7	9
Bilirubin i.Serum in mg%	0,7	13,6
F. I in mg%	370	110
F. II in %	80	2
F. V in %	74	5
F. VII in %	89	3
TPZ in %	74	< 10

1) Untersuchung im Verlauf stationärer Behandlung wegen chronischer Hepatitis mit haemorr-hagischer Diathese

2) Untersuchung praefinal im Lebercoma / gest. am 16.3.61

T A B E L L E VII

STATISTISCHE SIGNIFIKANZ DER MITTELWERTDIFFERENZEN DES FAKTORS II [1]

	Hypertroph. Leberfibrose	Atroph. Leberfibrose	Schub bei chron. Hepatitis	Schub bei Leberzirrhose	Coma hepaticum	Fettleber	Stauungsleber
Akute Hepatitis	+)	[2]				+)	+)
1.-2.Woche	0,10	0,001	0,001	0,001	0,001	0,90	0,20
3.-4.Woche	+) 0,20	0,001	0,001	0,001	0,001	+) 0,60	0,05
5.-6.Woche	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,02	+) 0,70
7.-10.Wo.	0,05	0,001	0,001	0,001	0,001	+) 0,80	+) 0,50
Subchronische Hepatitis	+) 0,30	0,001	0,001	0,001	0,001	+) 0,60	+) 0,30
Chronische Hepatitis	0,05	0,001	0,001	0,001	0,001	+) 0,50	+) 0,80
Hypertroph. Leberfibr.		0,05	0,02	0,001	0,001	+) 0,10	0,05
Atrophische Leberzirrh.			+) 0,60	0,05	0,001	0,001	0,001
Schub bei chr. Hepatitis				+) 0,30	0,01	0,001	0,001
Schub bei Leberzirrh.					0,01	0,001	0,001
Coma hepaticum						0,001	0,001
Fettleber							0,40+)

+) nicht statistisch signifikant

1) Wenn P kleiner als 0,05, gilt die Differenz als signifikant

2) Zahl "0,001" z.B. bedeutet: P= < 0,001

T A B E L L E VIII

STATISTISCHE SIGNIFIKANZ DER MITTELWERTDIFFERENZEN DES FAKTORS V[1]

Akute Hepatitis	Hypertroph. Leberfibrose	Atroph. Leberzirrhose	Schub bei chron. Hepatitis	Schub bei Leberzirrhose	Coma hepaticum	Fettleber	Stauungsleber
1.-2.Woche	0,001[2]	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
3.-4.Woche	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,10 +)	0,05
5.-6.Woche	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,05 +)	0,02 +)
7.-10.Wo.	0,02	0,001	0,001	0,001	0,001	0,50 +)	0,30 +)
Subchronische Hepatitis	0,70 +)	0,05	0,02	0,001	0,001	0,10 +)	0,60 +)
Chronische Hepatitis	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,05	0,01
Hypertroph. Leberfibr.		0,10 +)	0,02	0,001	0,001	0,05	0,40 +)
Atrophische Leberzirrh.			0,70 +)	0,001	0,001	0,001	0,05
Schub bei chr. Hepatitis				0,05	0,001	0,001	0,40 +)
Schub bei Leberzirrh.					0,001	0,001	0,001
Coma hepaticum						0,001	0,001 +)
Fettleber							0,50

1) Wenn P kleiner ist als 0,05 ($< 0,05$), ist die Differenz signifikant
2) Die Zahl "0,001" z.B. bedeutet: $P = < 0,001$
+) nicht statistisch signifikant

TABELLE IX

STATISTISCHE SIGNIFIKANZ DER MITTELWERTDIFFERENZEN DES FAKTORS VII[1)]

	Hypertroph. Leberfibrose	Atroph. Leberzirrhose	Schub bei chron. Hepatitis	Schub bei Leberzirrhose	Coma hepaticum	Fettleber	Stauungsleber
Akute Hepatitis	+)					+)	+)
1.-2.Woche	0,40	0,05	0,001[2)]	0,001	0,001	0,20	0,20
	+)					+)	
3.-4.Woche	0,10	0,001	0,001	0,001	0,001	0,40	0,05
						+)	
5.-6.Woche	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	0,30	0,001
7.-10.Wo.	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,02	0,001
Subchronische	+)	+)					+)
Hepatitis	0,70	0,10	0,001	0,001	0,001	0,05	0,40
Chronische						+)	
Hepatitis	0,02	0,001	0,001	0,001	0,001	0,70	0,02
Hypertroph.		+)					+)
Leberfibr.		0,10	0,001	0,001	0,001	0,02	0,50
Atrophische							+)
Leberzirrh.			0,05	0,001	0,001	0,001	0,50
Schub bei chr.				+)			
Hepatitis				0,20	0,001	0,001	0,01
Schub bei							
Leberzirrh.					0,001	0,001	0,001
Coma hepaticum						0,001	0,001
Fettleber							0,01

1) Wenn P kleiner ist als 0,05 (<0,05), ist die Differenz signifikant
2) Die Zahl "0,001" z.B. bedeutet: P = < 0,001
+) nicht statistisch signifikant

TABELLE X

THROMBELASTOGRAMM-ERGEBNISSE

STATISTISCHE SIGNIFIKANZ DER MITTELWERTDIFFERENZEN VON NORMALWERTEN UND MITTELWERTEN DER PATIENTENGRUPPEN

		Normal-wert	Hypertroph. Fibrose	Atroph. Leberzirrh.	Schub bei Lebercoma	Fett-leber	Stauungs-leber
Chronische Hepatitis	"r"	0,001	0,20 +)	0,30 +)	+)	+)	0,01
	"k"	0,001	+)	0,02	0,20 +)	+)	0,01
	"max_{ε}"	0,01	+)	0,01	0,02	0,05	0,20
Hypertroph. Leberfibrose	"r"	0,001		+)	0,20 +)	0,40 +)	0,10 +)
	"k"	0,001		0,05	0,20 +)	+)	0,001
	"max_{ε}"	0,001		0,001	0,02	0,02	0,20 +)
Atrophische Leberzirrhose	"r"	0,001			0,20 +)	0,50 +)	0,20 +)
	"k"	0,001			0,20 +)	0,01	0,05
	"max_{ε}"	0,001			+)	0,001	+)
Dystroph.Schub bei Leberzirrh	"r"	0,001				+)	0,05
	"k"	0,001				0,05	0,02
	"max_{ε}"	0,001				0,001	+)
Fettleber	"r"	0,01					0,05
	"k"	0,02 +)					0,001
	"max_{ε}"	0,70					0,02

+) nicht signifikant

"r" = Reaktionszeit
"k" = Gerinnselbildungszeit
"max_{ε}" = Thrombuselastizität

Fortsetzung TABELLE X

		Normal-wert	Hypertroph. Fibrose	Atroph. Leberzirrh.	Schub bei Lebercoma	Fett-leber	Stauungs-leber
Stauungsleber	"r"	0,001					
	"k"	0,001					
	"max_{ε} "	0,001					
Coma hepaticum	"r"	0,02	+)	+)	+)	+)	+)
	"k"	0,001	+)	+)	+)	+)	+)
	"max_{ε} "	0,001	+)	+)	+)	+)	+)

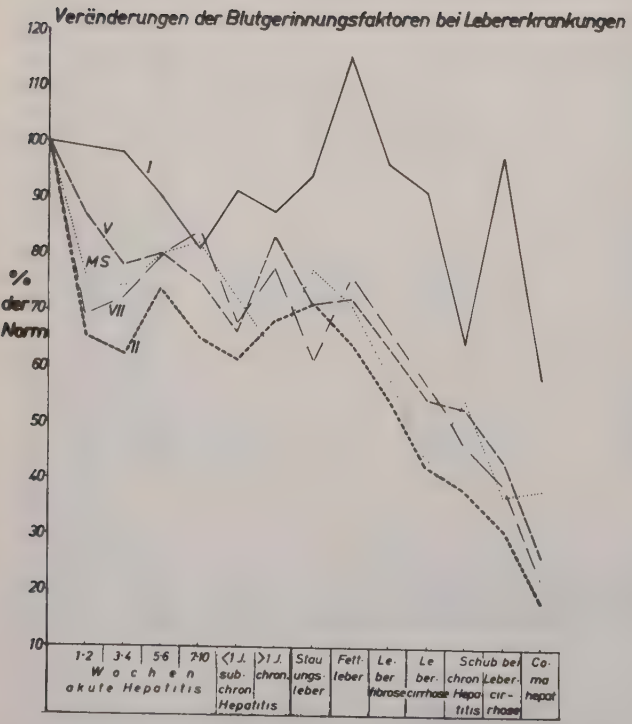

Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren bei Lebererkrankungen
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
%
der
Norm
I
V
MS
VII
II
1-2
3-4
5-6
7-10
Wochen akute Hepatitis
<1 J. sub-chron Hepatitis
>1 J. chron.
Stau ungs-leber
Fett-leber
Le-ber fibrose
Le-ber-cirrhose
Schub bei chron Hepa-titis
Schub bei Leber-cir-rhose
Co-ma hepat

Abb. 1

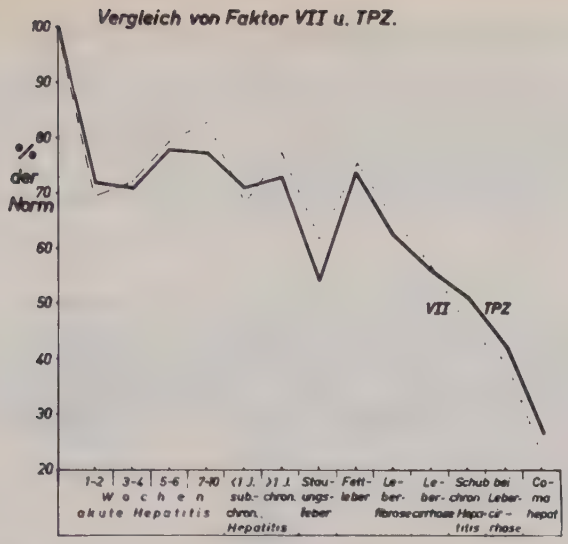

Vergleich von Faktor VII u. TPZ.
100
90
80
%
der
Norm
70
60
50
40
30
20
VII
TPZ
1-2
3-4
5-6
7-10
(1 J.
sub-
chron.
Hepatitis
)1 J.
chron.
Stau-
ungs-
leber
Fett-
leber
Le-
ber-
fibrose
Le-
ber-
cirrhose
Schub bei
chron
Hepa-
titis
Leber-
cir-
rhose
Co-
ma
hepat
Wochen
akute Hepatitis

Abb 2.

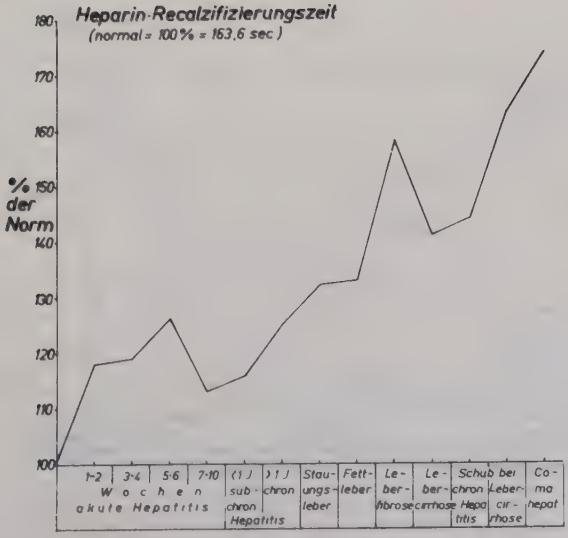

Heparin-Recalzifizierungszeit
(normal = 100% = 163,6 sec)
180
170
160
%
der
Norm
150
140
130
120
110
100
1-2
3-4
5-6
7-10
(1 J.
sub-
chron
Hepatitis
)1 J.
chron
Stau-
ungs-
leber
Fett-
leber
Le-
ber-
fibrose
Le-
ber-
cirrhose
Schub bei
chron
Hepa-
titis
Leber-
cir-
rhose
Co-
ma
hepat
Wochen
akute Hepatitis

Abb. 3

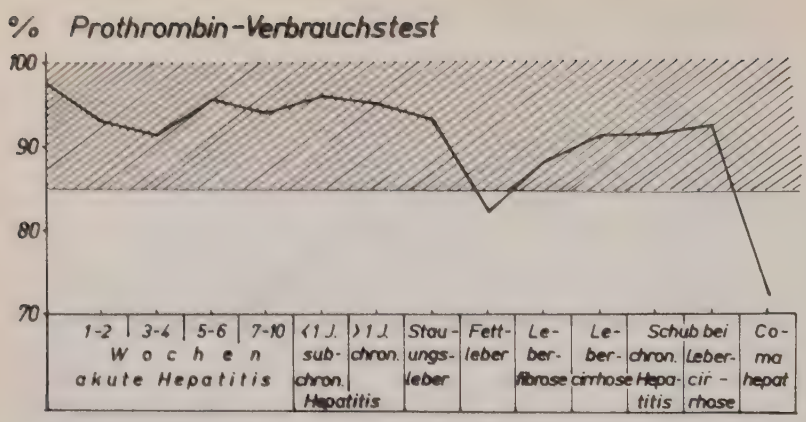


Abb. 4

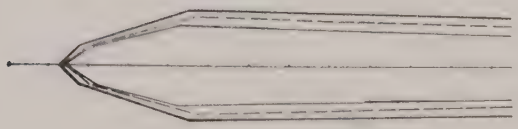


Abb. 5

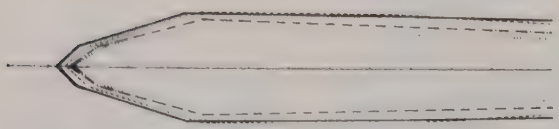


Abb. 6

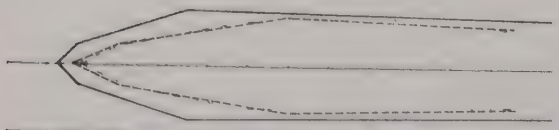
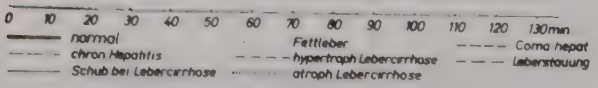


Abb. 7



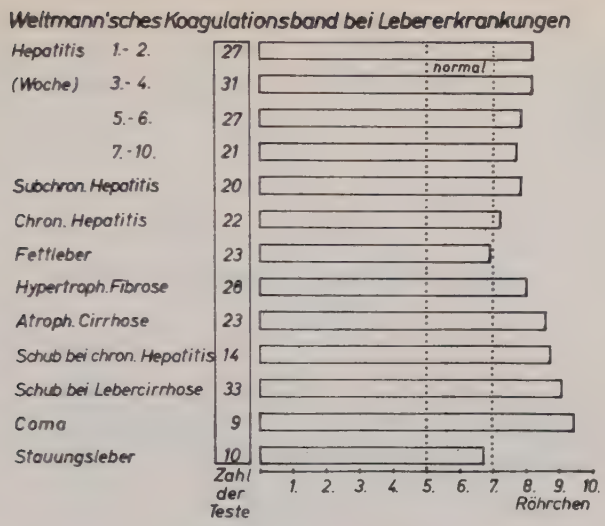
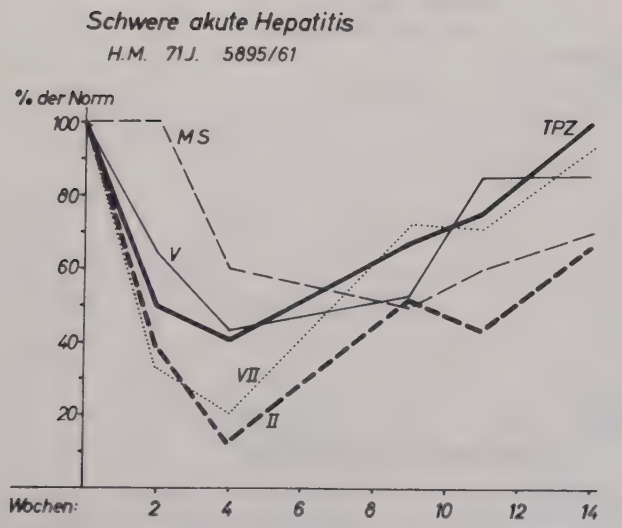
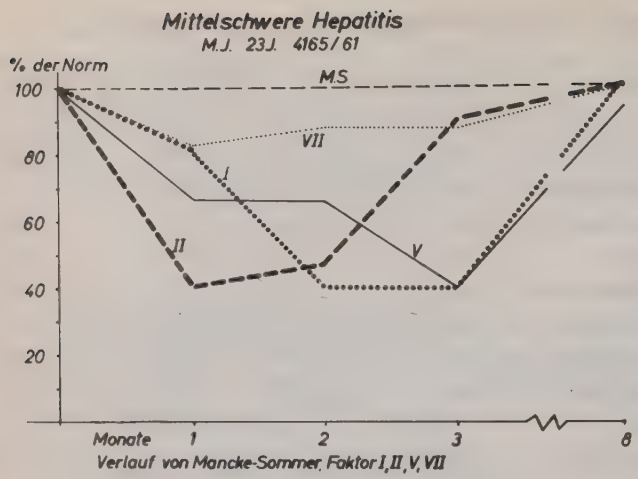


Abb. 7



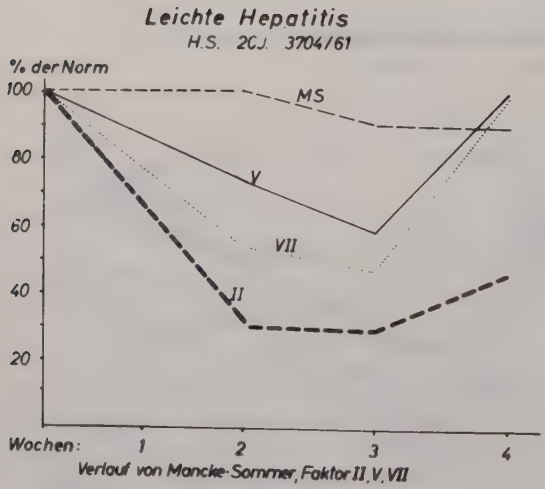
Verlauf von Mancke-Sommer, Faktor II, V, VII u. Thromboplastinzeit

Abb. 9



Verlauf von Mancke-Sommer, Faktor I, II, V, VII

Abb.: 10



Verlauf von Mancke-Sommer, Faktor II, V, VII

Abb.: 11

TEG Befunde bei fortschreitender hypertrophischer Leberfibrose

A.P. 46 J. 1980/61

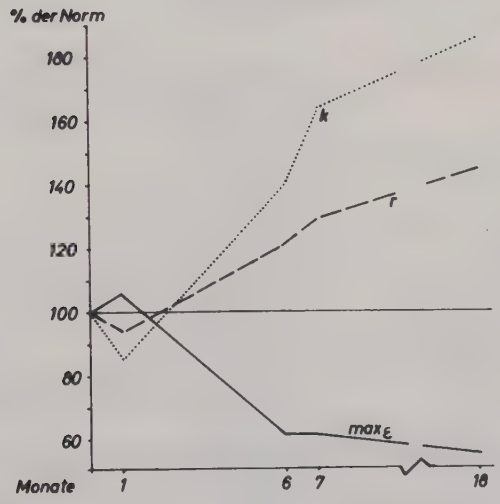


Abb.: 12

G L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADELSON, E.
RHEINGOLD, J.J.
PARKER, O.
BUENAVENTURA, A. and
CROSBY, W.H.
Platelet and fibrinogen survival in normal and abnormal states of coagulation
Blood 17: 267 (1961)

2. ALTJARESIG, N.
ABE, T.
JOHNSON, S.A. and
SEEGERS, W.H.
An accelerator of prothrombin activation derived from prothrombin
Amer.J.Physiol. 182: 443 (1955)

3. BARNHART, M.I.
Generation of prothrombin activity with mitochondria or with cathepsin
Amer.J.Physiol. 189: 527 (1957)

4. BARNHART, M.I.
Cellular sites for prothrombin synthesis
Amer.J.Physiol. 199: 360 (1960)

5. BROICHER, H.
EGLI, H.
KESSELER, K. und
OBERHOFER, G.
Über die Bedeutung gerinnungsphysiologischer Untersuchungen bei akuten und chronischen Lebererkrankungen
Dtsch.Arch.klin.Med. 205: 292 (1958)

6. BROICHER, H.
EGLI, H. und
KESSELER, K.
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen und Leberfunktion
Dtsch.med.Wschr. 85: 350 (1960)

7. BROICHER, H. und
EGLI, H.
Das Thrombelastogramm bei Erkrankungen der Leber und des Gallensystems
Dtsch.med.Wschr. 86: 2540 (1961)

8. BURGSTEDT, H.J. und
MARX, R.
"Afibrinogenämie, Parahämophiliesyndrom und Dysproteinämie bei Cystinspeicherkrankheit, ein Hinweis zur Pathogenese der Erkrankung"
Klin.Wschr. 34: 31 (1956)

9. DEUTSCH, E.
Blutgerinnungsfaktoren (Deuticke, Wien 1955)

10. DEUTSCH, E.
Zum Thema Fibrinolyse
Schweiz.med.Wschr. 90: 1252 (1960)

11. FALCK, I.
HEINRICH, H.G.
JUTZI, E.
KÖHLER, W.
MOHNIKE, G. und
VETTER, K.
Laboratoriumsuntersuchungen bei Leberkrankheiten. II. Mitt. Leberzirrhose
Dtsch.Z.VerdauStoffwechselkr, 22: S. 137 (1962)

12. FINKBINER, R.B.
MC. GOVERN, J.J.
GOLDSTEIN, R. and
BUNKER, J.P.
Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery
Amer.J.Med. 26: 199 (1959)

13. FORELL, M.M. und
KOLLER, F.
Die Beurteilung der Leberfunktion durch die Bestimmung von F.V, F.VII und Prothrombin. Wirkung von Synkavit und Vit.K_1

Münch.med.Wschr. 95: 433 (1953)

14. GERHARTZ, H.
Hepatitis und Hepatose
Wiss.u.Prax. 33: 2 (1963)

15. GERINNUNGSLABORATORIUM
Gerinnungsbestimmungen
Dt.Hoffmann - La Roche AG
Grenzach 1960

16. GROSS, R.
Blutgerinnungsfaktoren
Klin.Wschr. 37: 405 (1959)

17. GROSSI, C.E.
ROUSSELOT, L.M. and
PANKE, W.F.
Coagulation defects in patients with cirrhosis of the liver undergoing Portasystemic Shunts
Amer.J.Surg. 104: 512 (1962)

18. HARTERT, H.
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie
Dtsch.Arch.klin.Med. 199: 284 u.402 (1952)

19. HARTERT, H.
Ein Retraktions-Co-Faktor im Serum
Arch.exp.Path.Pharmak. 222: 154 (1954)

20. HARTERT, H.
Zur thrombelastographischen Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe und -therapie
Z.klin.Med. 153: 423 (1955)

21. HARTERT, H.
Koagulopathien und Thrombelastographie
in: Zukschwerdt, L. und H.A. Thies: Koagulopathien. S. 31
(Schattauer, Stuttgart 1962)

22. HEINRICH, H.G. und
VETTER, K.
Diagnostik von akuten und chronischen Lebererkrankungen mit der Blutgerinnungsanalyse
Dtsch.GesundhWes. 15: 1024 (1960)

23. HEINRICH, H.G.
KÖHLER, W.
KONITZER, K.
MOHNIKE, G. und
VETTER, K.
Laboratoriumsuntersuchungen bei Leberkrankheiten. I.Mitteilung. Hepatitis acuta
Dtsch.Z.VerdauStoffwechselkr. 20: 218 (1960)

24. HIEPLER, E.
Einführung in die Methodik der Blutgerinnungsbestimmung.
Laboratoriumsmed.Hefte 10 (Laborarzt Würzburg)

25. HOWELL, W.H.
Prothrombin
Amer.J.Physiol. 35: 474 (1914)

26. IMDAHL, H.
EGLI, H.
KESSELER, K. und
HEINRICH, G.
Über den Wert gerinnungsphysiologischer Untersuchungen bei Erkrankungen der Leber und des Gallengangsystems in der Chirurgie
Ärzt.Wschr. 12: 481 (1957)

27. IMDAHL, H.
EGLI, H. und
HENNIG, R.
Was leisten gerinnungsphysiologische Untersuchungen für die Differentialdiagnose des Ikterus und zur Erkennung eines Leberparenchymschadens
Bruns Beitr.klin.Chir. 205: 419 (1962)

28. JOHNSTONjr.,Ch.L.
FERGUSON, J.H.
O'HANLON,F.A. and
BLACK, W.L.
The fate of factor VII and Stuart factor during the clotting of normal blood
Thromb.Diath.haemorrh. 3: 367 (1959)

29. JÜRGENS, R. und
TRAUTWEIN, H.
Fibrinogenopenie - Bemerkungen über die Herkunft des Fibrinogens
Dtsch.Arch.klin.Med. 169: 28 (1930)

30. JÜRGENS, R. und
STUDER, A.
Beeinflussung der Bildung des Prothrombins im Tierversuch
Schweiz.med.Wschr. 82: 1119 (1952)

31. JÜRGENS, J.
Blutgerinnung bei Lebererkrankungen
Mat.Med.Nordm. 8: 375 u.435 (1956)

32. JÜRGENS, J.
Leberdiagnostik mit der Blutgerinnungsanalyse
Med.Welt 1958, 857

33. KELLER, C.
SPANG, K. und
HARTERT, H.
Über die kardiale Gerinnungsstörung und ihre Beeinflussung durch die Therapie
Dtsch.Arch.klin.Med. 199: 169 (1952)

34. KOLLER, F.
LOELIGER, A. und
DUCKERT, F.
Experiments on a new clotting factor (factor VII)
Acta haemat. 6: 1 (1951)

35. KOLLER, F.
Der heutige Stand der Gerinnungsforschung
Thromb.Diath.haemorrh. 2: 407 (1958)

36. KOLLER, F.
LOELIGER, A. et
DUCKERT, F.
Le facteur VII: sa fonction dans le coagulation et son importance clinique
Rev.Hémat. 7: 156 (1962)

37. LAKI, K. and
LORAND, L.
On the solubility of fibrin clots
Science 108: 280 (1948)

38. LASCH, H.G. und
ROKA, L.
Zur Prothrombinbildung in der Leber
Hoppe-Seyler Z.physiol.Chem. 294: 30 (1953)

39. LASCH, H.G. und
ROKA, L.
Über den Bildungsmechanismus der Faktoren Prothrombin und Faktor VII
Klin.Wschr. 32: 460 (1954)

40. LASCH, H.G.
HARTERT, H.
SCHIMPF, Kl. und
SESSNER, H.H.
Über hepatogene Blutungen
Dtsch.Arch.klin.Med. 203: 52 (1956)

41. LASCH, H.G.
PFISTERER, I. und
SCHIMPF, Kl.
Über das Verhalten des Gerinnungsfaktors VII im Kreislauf der Katze
Acta haemat. 17: 280 (1957)

42. LOELIGER, E.A.
Probleme der Anticoagulantienbehandlung in der Inneren Medizin in:
L. ZUKSCHWERDT u. H.A. THIES:
Anticoagulantien in der Humanmedizin
S. 46 (Schattauer, Stuttgart 1960)

43. MACFARLANE, R.G.
Factor IX (Christmas Factor,PTC)
in: I.S. WRIGHT, F. KOLLER und F.STREULI in:
Thrombolytic activity and related phenomena, S. 408
(Schattauer,Stuttgart 1961)

44. MACFARLANE, R.G.
Perspectives in: I.S. WRIGHT, F.KOLLER and E. BECK in: Progress in coagulation
S. 17 (Schattauer,Stuttgart 1962)

45. MANCKE, K. und
SOMMER, J.
Die abgestufte Takata-Reaktion im Serum zur Diagnose von Leberkrankheiten
Münch.med.Wschr. 83: 1707 (1936)

46. MANCKE, K. — Die alkalische Sublimatfällung, eine Probe für die Praxis Dtsch.med.Wschr. 75: 302 (1936)

47. MANCKE, K. — Bewertung der Takata-Reaktion in der Modifikation nach Mancke-Sommer Medizinische 1954, 567

48. MANCKE, K. — Persönl.Mitt. vom 24.11.1961

49. MARBET, R. u. WINTERSTEIN, A. — Zur Methodik der Prothrombinbestimmung Helv.physiol.Acta 11: 81 (1953)

50. MARBET, R. und WINTERSTEIN, A. — Zur Interpretation der Thromboplastinzeit aus: Probleme der Blutgerinnung Medizinische 1954, 877

51. MARBET, R. und WINTERSTEIN, A. — Der Heparintoleranztest Ärztl.Forschg. 9: 460 (1955)

52. MARCHAL, G. SAMAMA, M. et PROST, R.J. — Etude de la coagulation et de l'hémosta dans 74 cas de cirrhoses Sang 31: 709 (1960)

53. MARX, R. — Über die therapeutische Wirkung des natürlichen Vitamins K_1 bei Verminderung des Potentials an serumständigen Thrombokinasefaktoren bei Fällen von Verschlußikterus und Leberzirrhose Med.Mschr. 6: 371 (1955)

54. MARX, R. — Über den Wert der Bestimmung von Blutgerinnungsfaktoren und -konstanten ("Hepatocoagulogramm", H.G.) für die Beurteilung von Leberkrankheiten Ärztl.Lab. 2: 309 (1956)

55. MAURER, W. — Die Größe der Umsätze von Organ- und Plasmaeiweiß 10. Colloquium Gesellschaft physiol. Chemie, Mosbach 1959 (Springer, Heidelberg 1960)

56. PESTALOZZI, H. — Die prognostische und differentialdiagnostische Bedeutung des Vitamin K Testes Schweiz.med.Wschr. 88: 402 (1958)

57. PEZOLD, F.A. und KESSEL, M. — Der Bromsulphaleintest in der Leberdiagnostik. Untersuchungen zur Methodik Bewertung und klinischen Brauchbarkeit Dtsch.Arch.klin.Med. 204: 518 (1957)

58. DE POTTER, E. and DE VRIES, S.I. — Value of research regarding the clotting mechanism for the diagnosis of liver diseases. Ned.T.Geneesk. 105: 71 (1961)

59. RAPPAPORT, S.I. AMES, S.B. MIKKELSEN, S. and GOODMAN, J.R. — Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. New.Engl.J.Med. 263: 278 (1960)

60. QUICK, A.J. STANLEY-BROWN, M. and BANKROFT, F.W. — A study of the coagulation defect in hemophilia and in Jaundice. Amer.J.med.Sci. 190: 501 (1935)

61. QUICK, A.J. — The nature of bleeding in jaundice. J.amer.med.Ass. 110: 1658 (1938)

62. SATAKE, K. — Blood coagulation factors in hepatic, renal and cardiovascular diseases with special reference to the significance of the pattern of the changes in the factors. Jap.J.Med. 2: 34 (1963)

63. SCHNEIDER, W. RODERMUND, O.E. und EGLI, H. — Das normale Thrombelastogramm. Thromb.Diath.haemorrh. 7: 35 (1962)

64. SCHULTZE, H.E. und SCHWICK, G. — Die klinische Bedeutung der differenzierten Bestimmung von Prothrombin und Acceleratoren der Blutgerinnung. Medizinische 1953, 1354 u. 1386

65. SCHULTZE, H.E. und SCHWICK, G. — Über eine neuartige hämorrhagische Diathese. Blut 3: 233 (1957)

66. SCHULZ, F.H. — Der Fibringehalt des Blutplasmas in den verschiedenen Altersstufen. Z.Altersforsch.Dresden 5: 192 (1951)

67. SCHULZ, F.H. und KNOBLOCH, H. — Über den klinischen Wert der Fibrinolysebestimmung. Münch.med.Wschr. 96: 1226 (1954)

68. SCHULZ, F.H. — Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden (Volumetrische Fibrinbestimmung). Acta hepatol. 3: I/306 (1955)

69. SCHULZ, F.H. — Das Fibrinogen bei Erkran-kungen der Leber. Ärztl.Lab. 2: 299 (1956)

70. SHIRAI, T. Die fibrinolytische Aktivität des Blutes
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964) im Erscheinen

71. STAMM, H. Einführung in die Klinik der Fibrinolyse
S. 27 (Karger, Basel/New York 1962)

72. STEFANINI, M. and PETRILLO, E. The relative importance of plasmatic and vascular factors of hemostasis in the pathogenesis of the hemorrhagic diathesis of liver dysfunction
Acta.med.scand. 134: 139 (1949)

73. STICH, W. Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten
Internist 3: 15 (1962)

74. TAI, HONG-BING Quantitative Veränderungen der Hämopoese bei chronischer Hepatitis, Fettzirrhose und atrophischer Leberzirrhose
Blut 10: 67 (1964)

75. WARNER, E.D. BRINKHOUS, K.M. and SMITH, H.P. The titration of prothrombin in certain plasmas
Arch. Path. 18: 587 (1934)

76. WELTMANN, O. Über die Spiegelung exsudativ-entzündlicher und fibröser Vorgänge im Blutserum
Med.Klin. 26: 240 (1930)

77. WITTE, S. und DIRNBERGER, P. Methodische und klinische Untersuchungen über die isolierte Bestimmung von Gerinnungsfaktor VII und Prothrombin
Dtsch.Arch.klin.Med. 199: 492 (1952)

78. WITTE, S. und DIRNBERGER, P. Klinische Untersuchungen über die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor V und Faktor VII bei Lebererkrankungen und ihre Beeinflussung durch Vit.K_1 und Synkavit
Klin.Wschr. 31: 781 (1953)

79. WITTE, S. Vergleichende Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor VII sowie der Eiweißlabilitätsreaktionen bei Leberparenchymkrankheiten
Medizinische 1955, 1072

80. WITTE, S. und DIRNBERGER, P. — Plasmaantithrombin und Thrombininhibitor bei Leberparenchym- und Gallenwegskrankheiten
Klin.Wschr. 33: 705 (1955)

81. WITTE, S. — Bedeutung der Blutgerinnungsfaktoren für die Funktionsdiagnostik der Leber
Internist 6: 255 (1960)

82. WUHRMANN, F. und WUNDERLY, Ch. — Die Bluteiweißkörper des Menschen
3.Aufl. (Schwabe,Basel 1957)

Herrn Professor Dr.med. Heinrich Gerhartz möchte ich an dieser Stelle für das Überlassen des Themas und für sein Interesse und seine Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

Auch Herrn Professor Dr.med.et phil. Karl Freudenberg, Direktor des Seminars für Medizinische Statistik der Freien Universität Berlin, bin ich für seine freundliche Anleitung zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Frau Irmgard Winter, leitende med.-techn. Assistentin des Gerinnungslaboratoriums der I.Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin,für ihre freundliche Anleitung und Hilfe.

Lebenslauf

Am 18.1.22 wurde ich als Tochter des Arztes Dr.med.Joachim K o p p und seiner Ehefrau Ilse, geb.Lauenstein in Schwedt/Oder geboren. Ich besuchte das Reform-Real-Gymnasium zunächst in Schwedt, später in Berlin-Dahlem und erhielt im Frühjahr 1940 von der Oberschule für Mädchen Potsdam-Hermannswerder das Reifezeugnis.

Während des Krieges war ich in verschiedenen Regierungsbezirken als Landjahrerzieherin tätig. Von Herbst 1945 bis 1954 arbeitete ich nach Ablegung der entsprechenden Examina als Säuglings- bzw. Krankenschwester in Hamburg, Berlin und Kairo/Ägypten. Das Medizinstudium begann ich im Herbst 1954 an der American University of Beirut in Beirut/Libanon. Dort schloß ich die vorklinische Ausbildung am 1.7.1957 mit der Note 'sehr gut' ab und erhielt die Anerkennung als Bachelor of Science. Die klinische Ausbildung setzte ich an der Freien Universität Berlin fort und bestand das Staatsexamen dort am 27.4.1961 mit der Note 'sehr gut'. Vom 1. Juni 1961 bis zum 31.5.1963 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der Inneren, Chirurgischen und Gynäkologischen Abteilung im Städtischen Krankenhaus Wannsee,im Behring-Krankenhaus und im Auguste-Viktoria-Krankenhaus. Die Vollapprobation wurde mit Wirkung vom 31.5.63 erteilt. Zunächst war ich als Assistenzärztin auf der gynäkologischen Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin-Schöneberg tätig. Seit dem 1.2. arbeite ich als Assistenzärztin auf der Inneren Abteilung des Ev.Hubertus-Krankenhauses in Berlin-Schlachtensee.